

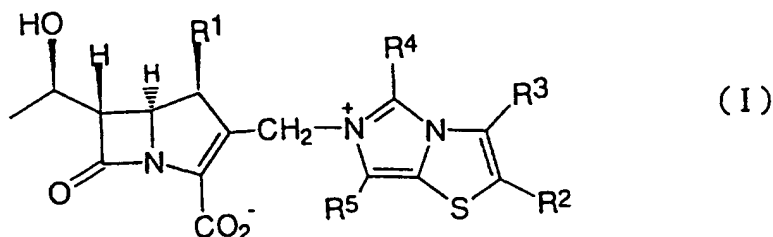


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07D 519/00, A61K 31/425</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO96/28455</p> <p>(43) 国際公開日 1996年9月19日(19.09.96)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/00573 (22) 国際出願日 1996年3月8日(08.03.96)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平7/51616 1995年3月10日(10.03.95) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 明治製菓株式会社 (MEIJI SEIKA KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒104 東京都中央区京橋二丁目4番16号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 栗飯原一弘(AIHARA, Kazuhiro)[JP/JP] 狩野ゆうこ(KANO, Yuko)[JP/JP] 塩川宗二郎(SHIOKAWA, Sohjiro)[JP/JP] 佐々木鋭郎(SASAKI, Toshiro)[JP/JP] 勢津文仁(SETSU, Fumihito)[JP/JP] 豊岡祐美子(TOYOOKA, Yumiko)[JP/JP] 石井美幸(ISHII, Miyuki)[JP/JP] 湊美園夫(ATSUMI, Kumio)[JP/JP] 岩松勝義(TWAMATSU, Katsuyoshi)[JP/JP]</p>		<p>田村 淳(TAMURA, Atsushi)[JP/JP] 〒222 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 佐藤一雄, 外(SATO, Kazuo et al.) 〒100 東京都千代田区丸の内三丁目2番3号 富士ビル323号 協和特許法律事務所 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 CA, CN, CZ, HU, JP, KR, PL, SI, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title : NOVEL CARBAPENEM DERIVATIVES</p> <p>(54) 発明の名称 新規カルバペネム誘導体</p> <div data-bbox="503 1302 1153 1554"> <p style="text-align: right;">(I)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Novel carbapenem derivatives represented by general formula (I) which have an optionally substituted imidazo[5,1-b]thiazolium-6-ylmethyl group at the 2-position. The compounds have a broad and potent antibacterial activity on Gram-positive bacteria and Gram-negative bacteria including <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and show a potent antibacterial effect on various β-lactamase-producing bacteria and MRSA and an extremely high DHP-1 stability.</p>		

(57) 要約

下記の式 (I) で表される 2 位に置換もしくは無置換のイミダゾ [5, 1-b] チアゾリウム-6-イルメチル基を有する新規なカルバペネム誘導体が開示されている。この式 (I) の化合物は、グラム陽性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に対し幅広く強力な抗菌活性を有しており、かつ種々の β -ラクタマーゼ産生菌や MRSA に対して強い抗菌力を示し、DHP-1 に対しても極めて高い安定性を示す。



情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LS	レソト	SD	スーダン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GA	ガボン	LV	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	LU	ラトヴィア	SI	スロベニア
BF	ブルキナ・ファソ	GE	グルジア	MC	モナコ	SK	スロバキア
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MD	モルドヴァ共和国	SN	セネガル
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MK	マケドニア共和国	TD	チャド
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	ML	マリ	TG	トーゴ
CA	カナダ	IL	イスラエル	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MR	モリタニア	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MW	マラウイ	TR	トルコ
CH	スイス	JP	日本	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	US	アメリカ合衆国
CU	キューバ	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン
CZ	チェッコ共和国					VN	ベトナム

明 細 書

新規カルバペネム誘導体

発明の背景発明の分野

本発明は、強い抗菌力と広範囲スペクトルを有するカルバペネム誘導体に関し、さらに詳しくは、カルバペネム環上の2位に置換もしくは無置換のイミダゾ [5, 1-b] チアゾリウム-6-イルメチル基を有する新規なカルバペネム誘導体に関する。

背景技術

カルバペネム誘導体は、強い抗菌力と広範囲に渡り優れた抗菌スペクトルを示すことから、有用性の高い β -ラクタム剤として研究が盛んに行われている。既にイミペネム、パニペネム、およびメロペネムが臨床の場で用いられている。

しかしながら、イミペネムは腎デヒドロペプチダーゼ-1（以下「DHP-1」と略す）に対する不安定性から、またパニペネムは腎毒性軽減の為、両薬剤とも合剤として用いられている。

近年、1 β 位にメチル基を有する化合物が、DHP-1に対して高い安定性を有することから、単剤での開発研究が活発に行われている。しかし、最近上市されたメロペネムを始め、現在開発中の化合物の多くは、化学構造的には2位にピロリジン骨格を有しており、また抗菌力的にも、今日臨床上で大きな問題となっているメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）やペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）、および耐性緑膿菌に対して必ずしも充分とはいいがたい。よって、これら耐性菌に対して更に有効な薬剤が求められているといえる。

カルバペネムの2位にメチレンを介したN-オニウム塩型カルバペネム誘導体

の報告は、特開昭61-151191号に開示されているが、5+5型の2環性複素環の具体的な記載はなく、本イミダゾ[5, 1-b]チアゾールについても言及していない。

一方、本発明者らは、セフェム環上の3位に新規複素環イミダゾ[5, 1-b]チアゾールを有するセフェム誘導体が優れた抗菌力と広範囲スペクトルを示すことを見いだしている（特願平05-230573号および特願平06-211908号）。

発明の概要

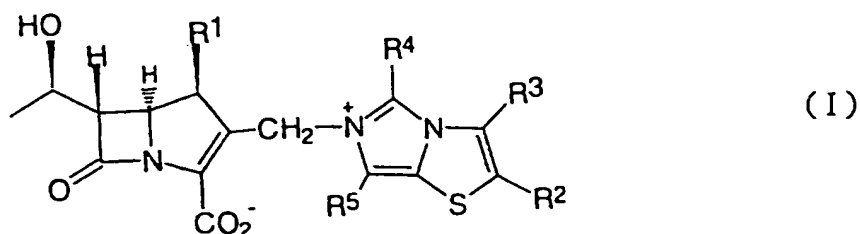
本発明者らは、今般、2位に置換もしくは無置換のイミダゾ[5, 1-b]チアゾリウム-6-イルメチル基を有する新規なカルバペネム誘導体を合成することに成功し、これら誘導体がグラム陽性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して幅広く強力な抗菌活性を有し、かつ、 β -ラクタマーゼ産生菌やMRSAに対しても強い抗菌力を有することを見出した。

従って、本発明は、強い抗菌活性を有しかつ広範なスペクトルを有する新規カルバペネム誘導体の提供をその目的としている。

また、本発明は、このカルバペネム誘導体を含有してなる医薬組成物の提供をその目的としている。

更に本発明は、このカルバペネム誘導体を投与する工程を含んでなる、感染症の治療法の提供をその目的としている。

そして本発明による化合物は下記の式(I)で表されるカルバペネム誘導体、および製薬学的に許容されるその塩である。



(式中、

R^1 は水素原子または低級アルキルを示し、

R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素原子、

ハロゲン原子、

水酸基、

ニトロ、

シアノ、

カルボキシル、

ホルミル、

低級アルキル、

低級シクロアルキル、

C_{2-4} アルケニル

C_{2-4} アルキニル、

低級アルキルオキシ、

低級アルキルチオ、

低級アルキルオキシカルボニル、

カルバモイル、

N-低級アルキルカルバモイル、

N-(アミノ低級アルキル)カルバモイル、

N-(ヒドロキシ低級アルキル)カルバモイル、

ヒドロキシアミノカルボニル、

低級アルキルカルボニル、

低級アルキルカルボニルオキシ、

アミノ、

N-低級アルキルアミノ、

N-低級アルキル-N-C₂₋₄ アルケニルアミノ、

ホルミルアミノ、

ヒドロキシ低級アルキルカルボニルアミノ、

低級アルキルカルボニルアミノ、

N-低級アルキル-N-ホルミルアミノ、

低級アルキルオキシカルボニルアミノ、

低級アルキルオキシアミノ、

ウレイド、

N-低級アルキルウレイド、

オギザモイル、

低級アルキルスルホニルアミノ、

(アミノスルホニル) アミノ

(ここで、二つあるアミノ基の水素原子は、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルオキシカルボニル、またはアミノスルホニルオキシ低級アルキルで置換されていてもよい)、

(アミノスルホニル) アミノオキシ、

ヒドロキシイミノ、または

アリールを表し、

ここで、上記低級アルキル、低級シクロアルキル、C₂₋₄ アルケニル、またはC₂₋₄ アルキニル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ、シアノ、カルボキシル、ホルミル、低級アルキルオキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルオキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、ヒドロキシアミノカルボニル、低級アルキルカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、アミノ、N-低級アルキルアミノ、N-低級アルキル-N-C₂₋₄ ア

ルケニルアミノ、ホルミルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、ヒドロキシ低級アルキルカルボニルアミノ、N-低級アルキル-N-ホルミルアミノ、低級アルキルオキシカルボニルアミノ、低級アルキルオキシアミノ、ウレイド、N-低級アルキルウレイド、オギザモイル、低級アルキルスルホニルアミノ、(アミノスルホニル) アミノ (ここで、二つあるアミノ基の水素原子は、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルオキシカルボニル、またはアミノスルホニルオキシ低級アルキルで置換されていてもよい)、グアニジノ、N-低級アルキルグアニジノ、イミノ、イミノ低級アルキルアミノ、ヒドロキシイミノ、低級アルキルオキシイミノ、カルバモイルオキシ、および低級アルキルカルバモイルオキシからなる群から選択される基で置換されていてもよく、

あるいは、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 のいずれか二つが一緒になって、O およびNを1つずつ含んでなる5員環複素飽和環 (ここで、この環はオキソ (=O) で置換されていてもよい) を表すか、もしくは R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 のいずれか二つが一緒になって、 C_{3-6} アルキレンを表す (ここで、このアルキレン基の一つ以上のメチレン基は、-NH-、-O-、-S-、または-CO-で置換されていてもよい。))。

上記式 (I) の化合物は、グラム陽性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に対し幅広く強力な抗菌活性を有しており、かつ種々 β -ラクタマーゼ産生菌やMRSAに対して強い抗菌力を示し、DHP-1に対しても極めて高い安定性を示す。

発明の具体的説明

定義

本明細書において、基または基の一部としての「低級アルキル」とは、直鎖または分岐鎖状の C_{1-6} アルキル、好ましくは C_{1-4} アルキル、を意味する。その具体例としては、メチル、エチル、プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、t-ブチルなどが挙げられる。また、「低級シクロアルキル」

とは好ましくは C_{3-7} シクロアルキルを意味する。また、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を意味するものとする。更に、「アリール」とは好ましくはフェニル、ナフチル、トリルなどを意味するものとする。

化合物

式 (I) において R^1 が表す低級アルキル基は、好ましくはメチル基である。

また、式 (I) において、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 は、同一でも異なってもよく、それぞれ上記の基を表す。

本発明の好ましい態様によれば、 R^2 、 R^3 、 R^4 、または R^5 が表す低級アルキル基上の一つ以上の水素原子は置換されていてもよく、その置換基としては

ハロゲン原子、

水酸基、

ニトロ、

シアノ、

カルボキシル、

ホルミル、

低級アルキルオキシ、

低級アルキルチオ、

低級アルキルオキシカルボニル、

カルバモイル、

N-低級アルキルカルバモイル、

ヒドロキシアミノカルボニル、

低級アルキルカルボニル、

低級アルキルカルボニルオキシ、

アミノ、

N-低級アルキルアミノ、

N-低級アルキル-N-C₂₋₄ アルケニルアミノ、

ホルミルアミノ、

低級アルキルカルボニルアミノ、

ヒドロキシ低級アルキルカルボニルアミノ、

N-低級アルキル-N-ホルミルアミノ、

低級アルキルオキシカルボニルアミノ、

低級アルキルオキシアミノ、

ウレイド、

N-低級アルキルウレイド、

オギザモイル、

低級アルキルスルホニルアミノ、

(アミノスルホニル) アミノ (ここで、二つあるアミノ基の水素原子は、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルオキシカルボニル、またはアミノスルホニルオキシ低級アルキルで置換されていてもよい)、

グアニジノ、

N-低級アルキルグアニジノ、

イミノ、

イミノ低級アルキルアミノ、

ヒドロキシイミノ、

低級アルキルオキシイミノ、

カルバモイルオキシ、および

低級アルキルカルバモイルオキシ

からなる群から選択される基が挙げられる。

特に、R² および/または R³ が上記置換アルキル基である場合が好ましい。

特に好ましい置換アルキル基の例としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル、ホルミル、低級アルキルオキシ、低級アルキルオキシカルボニル、カルバモイル、低級アルキルカルボニルオキシ、ホルミルアミノ、低級アルキルオキシカルボニルアミノ、ヒドロキシ低級アルキルカルボニルアミノ、オギザモイル、低級アルキルスルホニルアミノ、N-低級アルキル-N-ホルミルアミノ、(アミノスルホニル)アミノ(ここで、二つあるアミノ基の水素原子は、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルオキシカルボニル、またはアミノスルホニルオキシ低級アルキルで置換されていてもよい)、(アミノスルホニル)アミノオキシ、ヒドロキシイミノ、およびカルバモイルオキシが挙げられる。

本発明の好ましい態様によれば、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 のいずれか二つが一緒になって、OおよびNを1つずつ含んでなる5員環複素飽和環(ここで、この環はオキソ(=O)で置換されていてもよい)を表すか、もしくは R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 のいずれか二つが一緒になって、 C_{3-6} アルキレンを表していてもよい。ここで、このアルキレン基の一つ以上のメチレン基は、-NH-、-O-、-S-、または-CO-で置換されていてもよい。このような環構造を有する化合物の例としては、 R^2 および R^3 がプロパノ基を表す化合物、および R^3 および R^4 が1-オキソ-2-アザプロパノ基を表す化合物が挙げられる。

本発明による式(I)のカルバペネム誘導体の具体的化合物としては、次のものが挙げられる。

1. (1S, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-(イミダゾ[5, 1-b]チアゾリウム-6-イル)メチル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート
2. (1S, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-(3-ヒドロキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾリウム-6-イル)メチ

ル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート

3. (1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 -
(3-カルバモイルイミダゾ [5, 1-b] チアゾリウム-6-イル) メチル-
1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート

4. (1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 -
(3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾリウム-6-イル) メチル-1-メ
チル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート

5. (1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 -
[3-(アミノスルホニル) アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾリウム
-6-イル] メチル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシ
レート

6. (1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 -
(3-ウレイドメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾリウム-6-イル) メチル
-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート

7. (1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 -
[3-(2-ヒドロキシエチル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾリウム-6-イ
ル] メチル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート

8. (1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 -
[3-N-(2-ヒドロキシエチル) カルバモイルイミダゾ [5, 1-b] チア
ゾリウム-6-イル] メチル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カ
ルボキシレート

9. (1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 -
(3-カルバモイルオキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾリウム-6-イ
ル) メチル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート

10. (1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2

- (3-エトキシカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾリウム-6-イル)
メチル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート
11. (1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2
— (3-ホルミルアミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾリウム-6-イル)
メチル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート
12. (1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2
— (2-ヒドロキシメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾリウム-
6-イル) メチル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレ-
ート
13. (1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2
— [2 - (アミノスルホニル) アミノメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b]
チアゾリウム-6-イル] メチル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3
—カルボキシレート
14. (1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2
— (2-カルバモイルイミダゾ [5, 1-b] チアゾリウム-6-イル) メチル
—1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート
15. (1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2
— (5-ホルミルアミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾリウム-6-イル)
メチル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート
16. (1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2
— (5-ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾリウム-6-イル) メ
チル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート
17. (1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2
— [5 - ((S) - 1 - ホルミルアミノ-2-ヒドロキシエチル) イミダゾ [5,
1-b] チアゾリウム-6-イル] メチル-1-メチル-1-カルバペン-2-

エム-3-カルボキシレート

18. (1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (7 - ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル) メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート

19. (5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (イミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル) メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート

20. (5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (3 - ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル) メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート

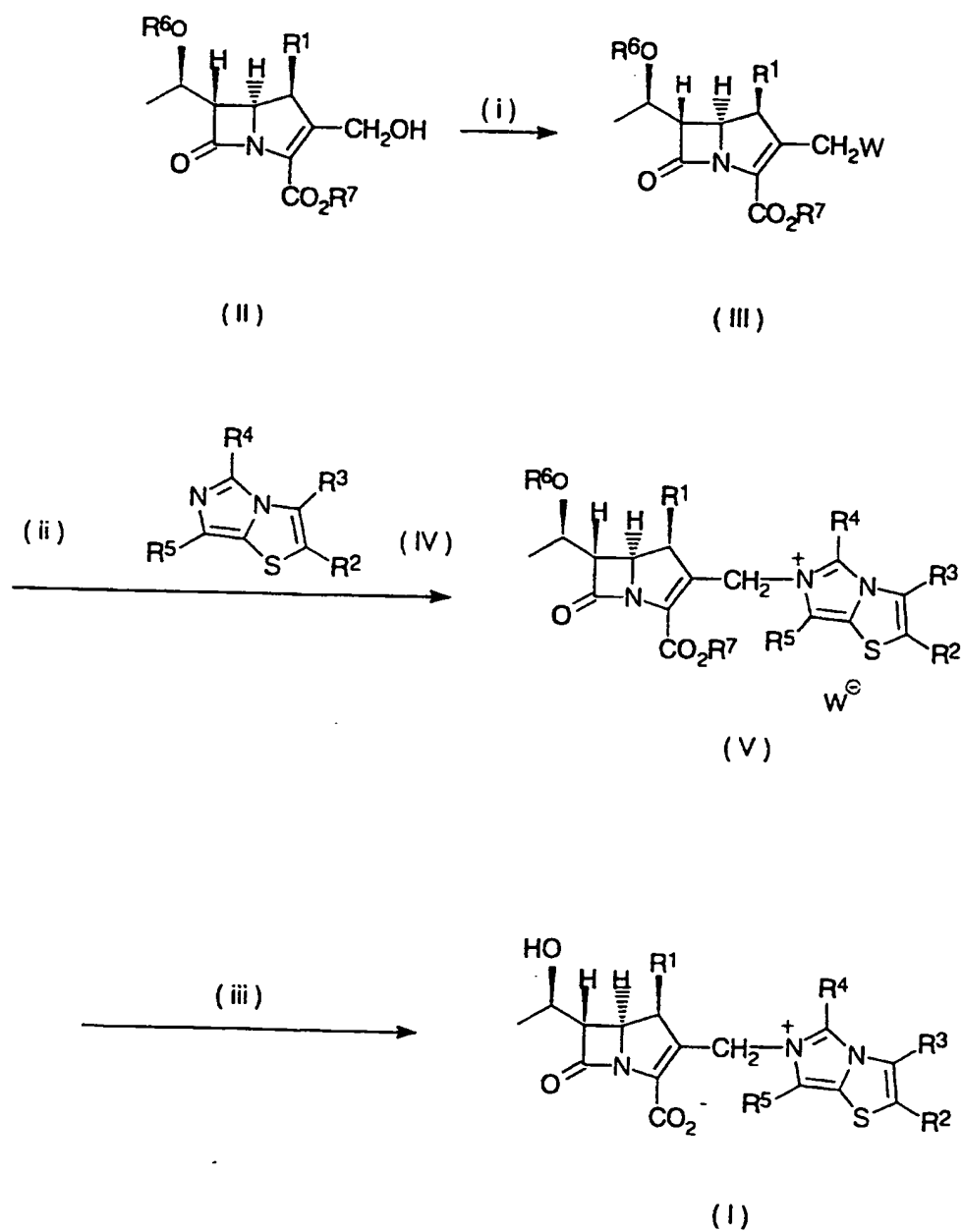
21. (5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [3 - (アミノスルホニル) アミノメチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル] メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート

本発明の一般式 (I) の化合物は、製薬学的に許容されるその塩とすることができる。そのような塩としては、医学上許容される非毒性塩が挙げられる。好適には、アミノ基および／またはイミダゾチアゾリウム基における塩としては、フッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等のハロゲン化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩、炭酸塩等の無機酸塩、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、安息香酸、マンデル酸、酪酸、マレイン酸、プロピオン酸、ぎ酸、リンゴ酸等のカルボン酸塩、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸塩、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸塩等が挙げられ、カルボキシル基における塩としては、ナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン、エタノールアミン、トリエタノールアミン等が挙げられる。

ールアミン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ベンジルアミン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアニリン等の有機アミン塩、リジン、アルギニン、ヒスチジン等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。

化合物の製造

本発明による一般式 (I) の化合物は、好ましくは下記のスキームに従って製造することができる。



(上記スキーム中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 は前記式(I)で定義したものと同一意味を表し、

R^6 は、水素原子、またはヒドロキシル保護基(例えば、*t*-ブチルジメチルシリル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、アリルオキシカルボニル基、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基等)を表し、

R^7 は、カルボキシル保護基(例えば、ジフェニルメチル基、ベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、*t*-ブチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、アリル基等)を表し、

Wは脱離基を表し、好ましくは、ハロゲン原子、ジフェニルホスホリルオキシ基、*p*-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等を表す)

工程(i)における式(II)の化合物の式(III)の化合物への変換は、公知の方法に準じて、酸結合剤存在下、水酸基の活性化剤との反応により容易に行うことができる。すなわち、式(II)の化合物と、ジフェニルホスホリルクロライド、*p*-トルエンスルホニルクロライド、メタンスルホニルクロライド、またはトリフルオロメタンスルホン酸無水物等とを、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、N, N-ジメチルアミノピリジン等の酸結合剤存在下、不活性溶媒(アセトン、アセトニトリル、ジクロロメタン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、トルエン、またはこれらの混合溶媒)中で、 -60°C ~ 50°C の温度で、30分~5時間反応させる。反応後、通常の後処理により式(III)の化合物を得ることができる。また、Wがハロゲンである化合物については、ジフェニルホスホリルオキシ体を、その当量または過剰量のハロゲン化ナトリウム、ハ

ロゲン化カリウム等と不活性溶媒（アセトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、酢酸エチル、ジクロロメタン等）中で処理することにより目的物を得ることができる。また、式（II）の化合物をトリフェニルホスフィン存在下、ヨウ素と反応させることによりヨード体を得ることができる。

工程(ii)における式(III)の化合物と、式(IV)の化合物との反応は、式(III)の化合物に対して当量または過剰量の式(IV)の化合物を、適当な溶媒（アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ヘキサメチルリン酸トリアミド、トルエン、メタノール、エタノール等、およびこれらの混合溶媒）中で、 -20°C ～ 50°C で、30分～48時間反応させる。その後、通常の後処理により(V)の化合物を得ることができる。

工程(iii)において、化合物(V)の保護基 R^6 、および R^7 を脱保護して本発明による式(I)で示される化合物を得ることができる。保護基 R^6 、および R^7 の除去の為の脱保護反応は、用いた保護基の種類によって一般にこの分野の技術で知られている通常の方法に従って行うことができる。酸性条件下でいずれかまたは全部が脱保護できる場合は、塩酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸、クエン酸等の有機酸、または、テトラブチルアンモニウムフルオライド、塩化アルミニウム等のルイス酸等を用い、また還元条件下で除去される場合には、各種の触媒による接触還元もしくは亜鉛、鉄等の金属還元剤を用いることができる。また、 R^6 がアリルオキシカルボニル基であり、 R^7 がアリル基である場合は、種々のパラジウム錯体を用いることにより容易に除去することができる。

このようにして得られた式(I)の化合物は非イオン性のマクロポーラスレジンをを用いるクロマトグラフィーやセファデックス等を用いるゲルろ過、逆相カラムクロマトグラフィー、または結晶化等により単離し、精製することができる。

前記式 (II) の化合物は公知の方法またはそれに準じた方法で合成することができ、具体的には文献 S. M. Schmitt, T. N. Salzmann, D. H. Shih and B. G. Christensen, J. Antibiotics, 41, 780 (1988) の記載に準じて合成できる。

化合物の用途／医薬組成物

本発明による化合物は、グラム陽性菌、緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して幅広く強い抗菌活性を有している。特に種々の β -ラクタマーゼ産生菌、更にはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 等に対しても強い抗菌力を有している。また、毒性も低く、DHP-1 に対しても安定である。従って本発明による化合物は、ヒトを含む動物の各種病原性細菌に起因する感染症の治療に用いることができる。

本発明による化合物およびその薬理学上許容される塩を有効成分として含有してなる医薬組成物は、経口または非経口（例えば、静注、筋注、皮下投与、直腸投与、経皮投与）のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。従って、本発明による化合物を有効成分としてなる医薬組成物は、投与経路に応じて適当な剤形とされ、具体的には主として静注、筋注等の注射剤、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、丸剤、細粒剤、トローチ錠等の経口剤、直腸投与剤、油脂性座剤等のいずれかの製剤形態に調整することができる。これらの製剤は通常用いられている賦形剤、増量剤、結合剤、湿潤化剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、溶解補助剤、防腐剤、矯味矯臭剤、無痛化剤、安定化剤等を用いて常法により製造することができる。使用可能な無毒性の上記添加剤としては、例えば乳糖、果糖、ブドウ糖、デンプン、ゼラチン、炭酸マグネシウム、合成ケイ酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、またはその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、シロップ、ワセリン、グリセリン、エタノール、プロピレングリコール、クエン酸、塩化ナトリウム、亜硫酸ソーダ、リン酸ナトリウム等が挙げられる。

投与量は、用法、患者の年齢、性別、症状の程度等を考慮して適宜決定されるが、感染症の治療のためには、通常成人1日1人当たり約100mg～2000mg、好ましくは200mg～1000mgの投与量であり、これを1日1回または数回にわけて投与することができる。

実施例

合成例1

2-ヒドロキシメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-エトキシカルボニル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 1.684 g のエタノール 60 ml 溶液に水素化ホウ素ナトリウム 1.56 g を加え、室温で4日間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、ジクロロメタンで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その後濾過した。溶媒を減圧溜去すると表題の化合物 1.33 g が得られた。

NMR (CDCl₃) δ : 2.39 (3 H, s), 4.70 (2 H, s), 7.07 (1 H, s), 7.84 (1 H, s)

合成例2

2-(ホルミルアミノ)メチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 2-フタルイミドメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-ヒドロキシメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 505 mg と、フタルイミド 662 mg と、トリフェニルホスフィン 1180 mg との無水テトラヒドロフラン 10 ml 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温でジエチル アソジカルボキシレート 0.705 ml を滴下した後、そのまま室温で4.5 時間攪拌した。溶媒を減圧溜去し、得られたオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続けてセファデックス LH-20 により精製することにより、2-フタルイミドメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 389.3 mg がレモン色結晶として得られた。

NMR (CDCl₃) δ : 2.60 (3 H, s), 4.86 (2 H, s), 7.03 (1 H, s), 7.73-7.76 (2 H, m), 7.86-7.89 (2 H, m), 7.87 (1 H, s)

MS (EI) : 297 (M⁺)

b) 2-アミノメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-フタルイミドメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 380 mg の乾燥メタノール 15 ml 溶液に、無水ヒドラジン 0.052 ml を加え、6時間加熱還流した。反応液を氷冷し、生じる結晶を濾去し、少量の冷メタノールで洗浄した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣にジクロロメタン 15 ml を加え、2N-塩酸 15 ml で抽出した後、水酸化カリウムでアルカリ性とした。水層よりジクロロメタンで抽出 (40 ml で3回) した有機層を無水炭酸カリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧溜去することにより、2-アミノメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 185 mg が乳白色粉末として得られた。

NMR (CDCl₃) δ : 2.36 (3 H, s), 3.91 (2 H, s), 7.07 (1 H, s), 7.82 (1 H, s)

MS (EI) : 167 (M⁺)

c) 2-(ホルミルアミノ)メチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-アミノメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 92 mg の乾燥ジクロロメタン 5 ml 溶液に、予め無水酢酸 0.26 ml とギ酸 0.52 ml を 55°C で 20 分間反応させておいた混合液を、室温で加え、そのまま、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水 2 ml を加え、攪拌下、無水炭酸カリウムでアルカリ性にした。ジクロロメタンで抽出 (15 ml で3回) した有機層を無水炭酸カリウムで乾燥し、濾過し、その後溶媒を減圧溜去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、表題の化合物 101.5 mg が無色針状晶として得られた。

NMR (CDCl₃) δ : 2.43 (3 H, s), 4.49 (2 H, d, J = 6.0 Hz), 6.33 (1 H, br. s), 7.06 (1 H, s), 7.84 (1 H, s), 8.26 (1 H, s)

MS (EI) : 195 (M⁺)

合成例3

3-[N-アリルオキシカルボニル-N-(アミノスルホニル)アミノ]メチル イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3-ヒドロキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 463 mg と、N-ア
リルオキシカルボニル-N-(アミノスルホニル)アミン 811 mg と、トリフェ
ニルホスフィン 1180 mg との無水テトラヒドロフラン 5 ml 溶液に、アルゴン
雰囲気下、-51 °Cでジエチル アゾジカルボキシレート 0.71 ml を滴下した。
その後、-51 °C~-37 °Cで15分間攪拌し、さらに、室温まで昇温させながら70分
間攪拌した。溶媒を減圧溜去し、得られたオイルを酢酸エチル 50 mlに溶解し、
2N-塩酸で抽出(30 ml で2回)した。合わせた水層を酢酸エチル 20 mlで洗
浄した。炭酸水素ナトリウムで中和(pH 7)した後、酢酸エチルで抽出(100 ml
で2回)した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧溜
去した。得られたオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続けてセファ
デックスLH-20にて精製することにより、表題の化合物 145.6 mg が乳白色
アモルファスとして得られた。

NMR (CDCl₃) δ : 4.85 (2 H, dt, $J_1 = 5.9$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz), 5.01
(2 H, s), 5.36-5.48 (2 H, m), 5.93-6.07 (1 H, m), 6.70 (1 H, s), 6.91 (1
H, s), 7.1 (2 H, br. s), 8.01 (1 H, s)

MS (FD): 317 ($M^+ + 1$)

合成例4

2-[N-アリルオキシカルボニル-N-(アミノスルホニル)アミノ]メチル -3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-ヒドロキシメチル-3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 365 m
g と、N-アリルオキシカルボニル-N-(アミノスルホニル)アミン 586 mg
と、トリフェニルホスフィン 854 mg との無水テトラヒドロフラン 6.7 ml 溶液

に、アルゴン雰囲気下、 -37°C でジエチル アゾジカルボキシレート 0.51 ml を滴下した。その後、 -37°C — -20°C で110 分間攪拌した。溶媒を減圧溜去し、得られたオイルをジクロロメタン 50 mlに懸濁し、2 N-塩酸で抽出 (15 ml で2回) した。合わせた水層をジクロロメタン 20 mlで洗浄した。無水炭酸カリウムでアルカリ性にした後、ジクロロメタンで抽出 (30 ml で3回) した。合わせた有機層を半飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム：無水炭酸カリウム=1：1) した後、濾過し、溶媒を減圧溜去した。得られたオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続けてセファデックス LH-20にて精製することにより、表題の化合物 208.5 mg が乳白色粉末として得られた。

NMR (CD_3COCD_3) δ : 2.49 (3 H, s), 4.81 (2 H, dt, $J_1 = 5.6$ Hz, $J_2 = 1.4$ Hz), 4.98 (2 H, s), 5.27 (1 H, dq, $J_1 = 10.5$ Hz, $J_2 = 1.4$ Hz), 5.36 (1 H, dq, $J_1 = 16.7$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz), 5.98-6.11 (1 H, m), 6.96 (1 H, s), 7.12 (2 H, br. s), 7.99 (1 H, s)

MS (EI) : 330 (M^+)

合成例5

3-[2-[N-アリルオキシカルボニル-N-(アミノスルホニル) アミノ]エチル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-(2-ヒドロキシエチル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール 550 mg と、N-アリルオキシカルボニル-N-(アミノスルホニル) アミン 884 mg と、トリフェニルホスフィン 1286 mg との無水テトラヒドロフラン 10 ml溶液に、アルゴン雰囲気下、 -38°C で、ジエチル アゾジカルボキシレート 0.77 ml を滴下した。その後、 -38°C — -32°C で30分間攪拌し、さらに、 0°C まで昇温させながら10分間攪拌した。溶媒を減圧溜去し、得られたオイルをジクロロメタン 50 mlに溶解し、2 N-塩酸で抽出 (20 ml で2回) し、合わせた水層をジクロロメタン 10 mlで洗浄した。無水炭酸カリウムでpH 9とし、ジクロロメタンで抽出

(30 ml で2回) した。有機層を乾燥(無水硫酸マグネシウム:無水炭酸カリウム=1:1) し、濾過し、溶媒を減圧溜去した。得られたオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、表題の化合物 548 mg が乳白色アモルファスとして得られた。

NMR (CDCl₃) δ : 3.12 (2 H, br. t), 3.98-4.03 (2 H, m), 4.62-4.64 (2 H, m), 5.26-5.37 (2 H, m), 5.76-5.89 (1 H, m), 6.58 (1 H, s), 6.6 (2 H, br. s), 7.04 (1 H, s), 8.12 (1 H, s)

合成例6

3-ウレイドメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 200 mg と氷 0.5 g に氷冷した水 1 ml と5N-塩酸 0.5 ml とを加え、80 °Cで5分攪拌した。これにシアン酸ナトリウム 254 mg を加えて同温度で1時間攪拌した。溶液を室温まで冷却し、反応液をジエチルエーテルにて1回洗浄した。分離した水層に炭酸カリウムを加えてアルカリ性にし、メタノールを加えてよく攪拌し、不溶物は濾去した。濾液を減圧下に濃縮した後、0 °Cにて終夜放置して析出する結晶を濾取した。3-ウレイドメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 38 mg が得られた。また結晶を濾取した母液をダイアイオンHP-20レジンのカラムクロマトグラフィーにより精製することにより、表題の化合物 49 mg が得られた。

NMR (DMSO-d₆) δ : 4.37 (2 H, d, J = 6.0 Hz), 5.69 (2 H, br), 6.59 (1 H, m), 6.96 (1 H, s), 7.04 (1 H, s), 7.20 (1 H, s)

合成例7

3-N-(2-ヒドロキシエチル) カルバモイルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-エトキシカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 170 mg のエタノール 3 ml 溶液にエタノールアミン 62 mg を加え、4時間加熱還流した。反応

液を冷却した後、減圧下濃縮し、残渣をダイアイオンHP-20レジンのカラムクロマトグラフィーにより精製することにより、表題の化合物 190 mg が得られた。

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.57 (2 H, t, $J = 5.7$ Hz), 3.53 (2 H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.11 (1 H, s), 8.09 (1 H, s), 8.53 (1 H, s), 8.78 (1 H, s)

MS (EI) : 211 (M^+)

合成例8

3-[N-(2-アリルオキシカルボニルアミノエチル)カルバモイル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3-エトキシカルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 319 mg にエチレンジアミン 7 ml を加え、室温で30分間攪拌した。減圧下にエチレンジアミンを留去し、トルエン共沸を行った。残渣にジクロロメタン 6 ml と水 6 ml とを加え、氷冷下、クロロギ酸アリル 0.95ml を加えた。炭酸水素ナトリウム溶液を加えて、水層をpH8に調整しながら氷冷下5時間攪拌した。有機層を分離し、水層をジクロロメタンでさらに3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾過した後、溶媒を減圧溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、表題の化合物 311 mg が得られた。

NMR (CDCl₃) δ : 3.4-3.6 (4 H, m), 4.60 (2 H, m), 5.15-5.35 (3 H, m), 5.8-5.95 (1 H, m), 7.13 (1 H, s), 7.40 (1 H, s), 7.60 (1 H, br. s), 8.70 (1 H, s)

合成例9

3-[(アリルオキシカルボニルアミノメチル)カルボニルアミノ]メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

N-アリルオキシカルボニルグリシン 307 mg のジクロロメタン 5 ml 溶液を

氷冷し、これに1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 287 mg と、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド 438 mg とを加え、氷冷下2時間攪拌した。この溶液に、3-アミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 236 mgのジクロロメタン 5 ml 溶液とDMF 10 ml とを加え、ジクロロメタンを減圧下に留去した。その後溶液を室温にて1.5 時間攪拌した。反応液に食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾過後、溶媒を減圧溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、表題の化合物 387 mg が得られた。

NMR (CDCl₃) δ : 3.89 (2 H, d, J = 5.9 Hz), 4.51 (2 H, d, J = 5.5 Hz), 5.1-5.3 (2 H, m), 5.75-5.95 (1 H, m), 6.08 (1 H, br. s), 6.74 (1 H, s), 7.00 (1 H, s), 7.78 (1 H, br. s), 8.04 (1 H, s)

実施例1

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (3 - ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル) メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

(1) アルゴン雰囲気下、-30 °Cにて(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 696 mg のジクロロメタン 4 ml 溶液に、ジフェニルリン酸クロリド 0.416 ml と4-ジメチルアミノピリジン 244 mg とのジクロロメタン1ml 溶液を加え、同温度にて1時間攪拌した。ジクロロメタン 15 mlで希釈した後、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 5 ml を加えて5分間攪拌した。有機層を分離し、0.1 N-塩酸と半飽和食塩水とで順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾過した後、DMF 4 mlを加え、減圧下にジクロロメタンを留去して、ホスフェイト体のDMF溶液を得た。

(2) 上記(1)で得られたホスフェイト体のDMF溶液全量にヨウ化ナトリウム 426 mg と3-ヒドロキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 440 mg とを順次加え、遮光下室温にて45分間攪拌した。酢酸エチル 200 ml で希釈し、飽和食塩水で3回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。

(3) 上記(2)で得られた混合物のジクロロメタン 40 ml溶液にトリフェニルホスフィン 149 mg、2-エチルヘキサン酸カリウム 363 mg、2-エチルヘキサン酸 0.316 ml およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 438 mg を順次加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に水 50 mlを加え、激しく攪拌した後、有機層を分離して、水で2回抽出した。合わせた水層を減圧下に濃縮し、凍結乾燥を行った。得られた混合物をダイアイオンHP-20カラムクロマトグラフィーおよびセファデックスLH-20カラムクロマトグラフィーにて精製することにより、表題の化合物 140 mg が得られた。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm) : 1.09 (3 H, d, $J=7.2$ Hz), 1.25 (3 H, d, $J=6.3$ Hz), 3.04 (1 H, m), 3.47 (1 H, m), 4.21 (2 H, m), 4.87 (2 H, s), 5.19 (1 H, d, $J=15.0$ Hz), 5.80 (1 H, d, $J=15.0$ Hz), 7.47 (1 H, s), 7.75 (1 H, s), 9.43 (1 H, s)

実施例2

(1S, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-(イミダゾ[5, 1-b]チアゾリウム-6-イル)メチル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩)

実施例1と同様にして、(1S, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-アリルオキシカルボニルオキシエチル]-2-ヒドロキシメチル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸アリルエステル 91 mgおよびイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 155 mg を用いて、表題の化合物 21.6 mgを得た。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}=4.80$ ppm) : 1.14 (3 H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.31 (3 H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.10 (1 H, m), 3.52 (1 H, dd, $J_1 = 6.1$ Hz, $J_2 = 3.1$ Hz), 4.20-4.30 (2 H, m), 5.24 (1 H, d, $J = 15.0$ Hz), 5.82 (1 H, d, $J = 15.0$ Hz), 7.59 (1 H, d, $J = 4.2$ Hz), 7.72 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, $J = 4.2$ Hz), 9.41 (1 H, s)

実施例3

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (3 - カルバモイルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル) メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

実施例1と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリル オキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 113 mg および3 - カルバモイルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 260 mg を用いて、表題の化合物 9.6 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}=4.80$ ppm) : 1.12 (3 H, d), 1.28 (3 H, d), 3.05 (1 H, m), 3.50 (1 H, dd), 4.15-4.30 (2 H, m), 5.25 (1 H, d), 5.83 (1 H, d), 7.82 (1 H, s), 8.40 (1 H, s), 9.77 (1 H, s)

実施例4

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [5 - (ホルミルアミノ) メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル] メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

実施例1と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリル オキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 142 mg および5 - (ホル

ミルアミノ) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 350 mg を用いて、表題の化合物 10.9 mgを得た。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm) : 1.12 (3 H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.27 (3 H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.98 (1 H, m), 3.48 (1 H, dd, $J_1 = 6.1$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz), 4.14-4.28 (2 H, m), 4.99 (2 H, s), 5.20 (1 H, d, $J = 15.7$ Hz), 5.97 (1 H, d, $J = 15.7$ Hz), 7.60 (1 H, d, $J = 4.3$ Hz), 7.75 (1 H, s), 8.10 (1 H, d, $J = 4.3$ Hz), 8.21 (1 H, s)

実施例 5

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [5 - (2 - ヒドロキシエチル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾリウム - 6 - イル] メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

実施例 1 と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリル オキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 134 mg および 5 - (2 - ヒドロキシエチル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール 185 mg を用いて、表題の化合物 8.6 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm) : 1.17 (3 H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.28 (3 H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.98 (1 H, m), 3.50 (3 H, m), 3.86-4.04 (2 H, m), 4.13-4.29 (2 H, m), 5.12 (1 H, d, $J = 15.7$ Hz), 5.97 (1 H, d, $J = 15.7$ Hz), 7.54 (1 H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.70 (1 H, s), 7.96 (1 H, d, $J = 4.4$ Hz)

実施例 6

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (2 - ヒドロキシメチル - 3 - メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾリウム - 6 - イル) メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子

内塩)

実施例1と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリル
オキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カ
ルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 135 mg および2 - ヒドロ
キシメチル - 3 - メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 186 mgを用いて、表
題の化合物 9.3 mg を得た。

NMR (D_2O) δ (\underline{HOD} = 4.80 ppm) : 1.12 (3 H, d, J = 7.4 Hz), 1.28
(3 H, d, J = 6.4 Hz), 2.49 (3 H, s), 3.04 (1 H, m), 3.49 (1 H, dd, J = 6
.1 Hz, 3.0 Hz), 4.17-4.30 (2 H, m), 4.80 (2 H, s), 5.18 (1 H, d, J = 15.
1 Hz), 5.82 (1 H, d, J = 15.1 Hz), 7.70 (1 H, s), 9.36 (1 H, s)

実施例7

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (7 -
ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル) メチル - 1
- メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

実施例1と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリル
オキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カ
ルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 149 mg および7 - ヒドロ
キシメチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 201 mg を用いて、表題の化合物
1.4 mg を得た。

NMR (D_2O) δ (\underline{HOD} = 4.80 ppm) : 1.14 (3 H, d, J = 7.4 Hz), 1.28
(3 H, d, J = 6.4 Hz), 2.96 (1 H, m), 3.50 (1 H, dd, J_1 = 6.1 Hz, J_2 =
2.9 Hz), 4.16-4.28 (2 H, m), 4.90 (2 H, s), 5.18 (1 H, d, J = 15.9 Hz), 5
.88 (1 H, d, J = 15.9 Hz), 7.57 (1 H, d, J = 4.3 Hz), 7.93 (1 H, d, J =
4.3 Hz), 9.41 (1 H, s)

実施例8

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [2 - (ホルミルアミノ) メチル - 3 - メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル] メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

実施例1と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリル オキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 91.3 mg および 2 - (ホルミルアミノ) メチル - 3 - メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 100 mg を用いて、表題の化合物 4 mg を得た。

NMR (D_2O) δ (\underline{HOD} = 4.80 ppm) : 1.11 (3 H, d, J = 7.4 Hz), 1.27 (3 H, d, J = 6.3 Hz), 2.51 (3 H, s), 2.98-3.08 (1 H, m), 3.49 (1 H, dd, J_1 = 6.0 Hz, J_2 = 3.0 Hz), 4.18-4.28 (2 H, m), 4.58 (2 H, s), 5.17 (1 H, d, J = 15.1 Hz), 5.80 (1 H, d, J = 15.1 Hz), 7.68 (1 H, s), 8.19 (1 H, s)

実施例9

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (7 - メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル) メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

実施例1と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリル オキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 103 mg および 7 - メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 117 mg を用いて、表題の化合物 7.8 mg を得た。

NMR (D_2O) δ (\underline{HOD} = 4.80 ppm) : 1.15 (3 H, d, J = 7.4 Hz), 1.27

(3 H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.45 (3 H, s), 2.92 (1 H, m), 3.50 (1 H, dd, $J_1 = 6.2$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz), 4.14-4.30 (2 H, m), 5.15 (1 H, d, $J = 15.7$ Hz), 5.84 (1 H, d, $J = 15.7$ Hz), 7.53 (1 H, d, $J = 4.3$ Hz), 7.87 (1 H, d, $J = 4.3$ Hz)

実施例 10

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (3 - メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル) メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

実施例 1 と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリル オキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 187 mg および 3 - メチル イミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 212 mg を用いて、表題の化合物 42.4 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD} = 4.80$ ppm) : 1.09 (3 H, d, $J = 7.4$ Hz), 1.23 (3 H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.47 (3 H, s), 3.01 (1 H, m), 3.45 (1 H, dd, $J_1 = 6.1$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz), 4.14-4.23 (2 H, m), 5.15 (1 H, d, $J = 15.1$ Hz), 5.81 (1 H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.11 (1 H, s), 7.68 (1 H, s), 9.35 (1 H, s)

実施例 11

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) イミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル] メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

実施例 1 と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリル オキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 87 mg および 3 - (2 - ヒ

ドロキシエチル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール 100 mg を用いて、表題の化合物 25 mgを得た。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm) : 1.10 (3 H, d), 1.26 (3 H, d), 3.02 (1 H, m), 3.13 (2 H, t), 3.47 (1 H, dd), 3.98 (2 H, t), 4.15-4.30 (2 H, m), 5.18 (1 H, d), 5.80 (1 H, d), 7.26 (1 H, s), 7.72 (1 H, s), 9.43 (1 H, s)

実施例 12

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (3 - カルバモイルメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾリウム-6-イル) メチルー 1 - メチルー 1 - カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩)

実施例 1 と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリル オキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチルー 1 - メチルー 1 - カルバペン-2-エム-3-カルボン酸アリルエステル 95 mgおよび 3-カルバモイルメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 70 mgを用いて、表題の化合物 4.1mgを得た。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm) : 1.09 (3 H, d), 1.27 (3 H, d), 3.03 (1 H, m), 3.49 (1 H, dd), 4.06 (2 H, s), 4.15-4.30 (2 H, m), 5.23 (1 H, d), 5.79 (1 H, d), 7.43 (1 H, s), 7.77 (1 H, s), 9.43 (1 H, s)

実施例 13

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [3 - (2-カルバモイルオキシエチル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾリウム-6-イル] メチルー 1 - メチルー 1 - カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩)

実施例 1 と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリル オキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチルー 1 - メチルー 1 - カ

ルバペン-2-エム-3-カルボン酸アリルエステル 95 mgおよび3-(2-カルバモイルオキシエチル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール 110 mg を用いて、表題の化合物 26.9 mgを得た。

NMR (D_2O) δ ($\underline{H}OD=4.80$ ppm) : 1.11 (3 H, d), 1.27 (3 H, d), 3.04 (1 H, m), 3.27 (2 H, t), 3.48 (1 H, dd), 4.15-4.30 (2 H, m), 4.42 (2 H, t), 5.20 (1 H, d), 5.81 (1 H, d), 7.32 (1 H, s), 7.73 (1 H, s), 9.48 (1 H, s)

実施例 14

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [3 - (アミノスルホニル) アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾリウム-6-イル] メチル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩)

実施例 1 と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸アリルエステル 91.3 mg および 3 - [N - アリルオキシカルボニル - N - (アミノスルホニル) アミノ] メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 145 mg を用いて、表題の化合物 2.8 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($\underline{H}OD=4.80$ ppm) : 1.08 (3 H, d, $J = 7.4$ Hz), 1.25 (3 H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.00-3.11 (1 H, m), 3.48 (1 H, dd, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz), 4.18-4.27 (2 H, m), 4.55 (2 H, s), 5.24 (1 H, d, $J = 15.0$ Hz), 5.74 (1 H, d, $J = 15.0$ Hz), 7.51 (1 H, s), 7.76 (1 H, s)

実施例 15

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (3-ウレイドメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾリウム-6-イル) メチル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩)

実施例1と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリル
オキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カ
ルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 135 mg および3 - ウレイ
ドメチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 87 mg を用いて、表題の化合物 6
mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm) : 1.90 (3 H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.26
(3 H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.05 (1 H, m), 3.47 (1 H, m), 4.21 (1 H, m), 4.21
(1 H, m), 4.80 (2 H, s), 5.21 (1 H, d, $J = 15.1$ Hz), 5.75 (1 H, d, $J = 1$
5.1 Hz), 7.38 (1 H, s), 7.75 (1 H, s), 9.37 (1 H, s)

実施例16

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [3 -
メチル - 2 - (アミノスルホニル) アミノメチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾ
リウム - 6 - イル] メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カル
ボキシレート (分子内塩)

脱保護反応の際、触媒としてトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム
23.4 mg およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム 59.1 mg の二
剤を、トラップ剤としてアニリン 0.14 ml を用いた以外は、実施例1と同様にし
て、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキ
シエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム -
3 - カルボン酸アリルエステル 110.3 mg および2 - [N - アリルオキシカルボ
ニル - N - (アミノスルホニル) アミノ] メチル - 3 - メチルイミダゾ [5, 1
- b] チアゾール 196 mg を用いて、表題の化合物 14.2 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm) : 1.12 (3 H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.27
(3 H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.50 (3 H, s), 2.98-3.09 (1 H, m), 3.49 (1 H, dd,
 $J_1 = 6.1$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz), 4.18-4.29 (2 H, m), 4.45 (2 H, s), 5.17 (1

H, d, $J = 15.1$ Hz), 5.81 (1 H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.70 (1 H, s)

実施例 17

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [3 - (ホルミルアミノ) メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル] メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

実施例 1 と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリル オキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 88 mg および 3 - (ホルミルアミノ) メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 70 mg を用いて、表題の化合物 1.2 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD} = 4.80$ ppm) : 1.12 (3 H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.29 (3 H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.07 (1 H, m), 3.51 (1 H, dd, $J = 6.1$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz), 4.20-4.30 (2 H, m), 4.72 (2 H, s), 5.23 (1 H, d, $J = 15.2$ Hz), 5.81 (1 H, d, $J = 15.2$ Hz), 7.48 (1 H, s), 7.78 (1 H, s), 8.25 (1 H, s), 9.37 (1 H, s)

実施例 18

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [3 - [N - (2 - アミノエチル) カルバモイル] イミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル] メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

脱保護反応のトラップ剤としてジメドンを用いた以外は、実施例 1 と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリル オキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 145 mg および 3 - [N - (2 - アリルオキシカ

ルボニルアミノエチル) カルバモイル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール 340 mgを用いて、表題の化合物 9.3 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm) : 1.13 (3 H, d, $J = 7.4$ Hz), 1.29 (3 H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.09 (1 H, m), 3.31 (2 H, m), 3.51 (1 H, dd, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 2.9$ Hz), 3.77 (2 H, m), 4.20-4.30 (2 H, m), 5.27 (1 H, d, $J = 15.1$ Hz), 5.82 (1 H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.86 (1 H, s), 8.37 (1 H, s), 9.78 (1 H, s)

合成例 10

2-[(N, N-ジメチルアミノスルホニル) アミノ] メチルー 3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-アミノメチルー 3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 534 mg のジクロロメタン 10 ml 溶液に 4-N, N-ジメチルアミノピリジン 780 mg を加えた後、N, N-ジメチルスルファモイルクロライド 0.69 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。その後、260 分間加熱還流した。さらに、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 780 mg と N, N-ジメチルスルファモイルクロライド 0.69 ml とを加え、4 時間加熱還流した。反応液をジクロロメタン 50 ml で希釈した後、蒸留水で 2 回洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をセファデックス LH-20 にて精製することにより、表題の化合物 413.2 mg が明黄緑色固体として得られた。

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.42 (2 H, s), 2.80 (3 H, s), 4.27 (2 H, d, $J = 5.8$ Hz), 4.64 (1 H, br. t), 7.08 (1 H, s), 7.86 (1 H, s)

MS (EI) : 274 (M^+)

合成例 1 13-アリルオキシカルボニルアミノイミダゾ [5, 1-b] チアゾールa) 2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチルチアゾール-4-カルボン酸

2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチルチアゾール-4-カルボン酸エチル 5.727 g のエタノール 100 ml 溶液に 2 N-水酸化ナトリウム水溶液 20 ml を加えた後、室温で 45 分攪拌した。2 N-塩酸で pH 5 とした後、溶媒を減圧留去した。エタノール 300 ml に加熱溶解し、塩を濾去した後、溶媒を減圧留去することにより、2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチルチアゾール-4-カルボン酸 4.228 g が乳白色固体として得られた。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.41 (9 H, s), 4.39 (2 H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.86 (1 H, br. t, $J = 6.0$ Hz), 8.34 (1 H, s), 13.0 (1 H, br. s)

MS (EI) : 258 (M^+)

b) 4-アリルオキシカルボニルアミノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチルチアゾール

2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチルチアゾール-4-カルボン酸 4.228 g の乾燥 THF 210 ml 溶液にトリエチルアミン 2.74 ml を加えた混合液に、攪拌下、-12 °C でクロロギ酸エチル 1.94 ml を 2 分間で滴下した。その後、反応液を同温で 120 分攪拌した。アジ化ナトリウム 1.316 g の冷水 50 ml 溶液を加え、2 °C で 140 分間攪拌した後、反応液を半量まで減圧濃縮した。酢酸エチル 300 ml で希釈した溶液を水洗した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる無色粉末を乾燥トルエン 200 ml に溶解し、乾燥アリルアルコール 3.34 ml を加えた。この混合液を攪拌下、油温 90 °C で 3 時間加熱した。溶媒を減圧留去し、得られたオイルを酢酸エチル 400 ml に溶解した液を水洗、無水硫酸マグネシウム乾燥をし、溶媒を減圧留去することにより、

4-アリルオキシカルボニルアミノ-2-(N-t-ブトキシカルボニルアミノ)メチルチアゾール 4.791 gが橙色オイルとして得られた。

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.46 (9 H, s), 4.54 (2 H, d, $J = 5.8$ Hz), 4.70 (2 H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.25-5.40 (2+1 H, m+br. s), 5.90-6.04 (1 H, m), 7.20 (1 H, br. s), 8.02 (1 H, br. s)

MS (EI) : 313 (M^+)

c) 4-アリルオキシカルボニルアミノ-2-(ホルミルアミノ)メチルチアゾール

4-アリルオキシカルボニルアミノ-2-(N-t-ブトキシカルボニルアミノ)メチルチアゾール 4.791 g にトリフルオロ酢酸 24.0 mlを加え、室温で50分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた暗赤色オイルをジクロロメタン 50 mlと蒸留水 50 mlとに溶かし、重曹でpH 5とした。室温で激しく攪拌下、無水酢酸 7.2 ml とギ酸 14.4 mlとの混合液を15分間で滴下した。重曹で再びpH 5とした後、そのまま2.5時間攪拌した。さらに、無水酢酸 2.9 ml とギ酸 5.8 mlとの混合液を25分間で滴下後、重曹で再びpH 5とし、そのまま2.5時間攪拌した。ジクロロメタン 250 mlを加えてよく振盪した後、沈殿物を濾取した。濾液から有機層を分離し、これを乾燥(硫酸マグネシウム)し、濾過した。この濾液と、沈殿物をジクロロメタン-メタノールの混合溶媒で溶離した液とを合わせ、溶媒を減圧留去することにより、4-アリルオキシカルボニルアミノ-2-(ホルミルアミノ)メチルチアゾール 3.408 g を淡橙色粉末として得た。

NMR (CD_3COCD_3) δ : 4.63-4.68 (4 H, m), 5.22 (1 H, ddd, $J_1 = 0.5$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz, $J_3 = 1.4$ Hz), 5.38 (1 H, dq, $J_1 = 17.3$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz), 5.93-6.06 (1 H, m), 7.21 (1 H, s), 7.94 (1 H, br. s), 8.30 (1 H, s), 9.35 (1 H, br. s)

MS (EI) : 241 (M^+)

d) 3-アリルオキシカルボニルアミノイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

4-アリルオキシカルボニルアミノ-2-(ホルミルアミノ)メチルチアゾール 3.408 gに乾燥トルエン 17 mlを加えた懸濁液に、オキシ塩化リン 6.4 mlを加え、油温 100℃で45分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に、ジクロロメタン 200 ml と0.1 N-水酸化ナトリウム水溶液 100 mlを加え、攪拌下、2 N-水酸化ナトリウム水溶液でpH 8.0とした。不溶物を濾去後、濾液から有機層を分離した。水層をさらにジクロロメタン 100 mlで抽出し、先の有機層と合わせ、乾燥(硫酸マグネシウムし)、濾過した。溶媒を減圧留去し、得られた黄土色粉末をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、表題の化合物 2.390 gを淡橙色粉末として得た。

NMR (CD_3COCD_3) δ : 4.69-4.72 (2 H, m), 5.25 (1 H, ddd, $J_1 = 0.5$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, $J_3 = 1.4$ Hz), 5.38 (1 H, dq, $J_1 = 17.2$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz), 5.95-6.08 (1 H, m), 6.89 (1 H, s), 7.04 (1 H, s), 8.20 (1 H, s), 9.43 (1 H, br. s)

MS (EI): 223 (M^+)

合成例 123-(N-アリルオキシカルボニル-N-メチル)アミノイミダゾ [5, 1-b]チアゾール

3-アリルオキシカルボニルアミノイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 111.6 mgの無水THF 2.5 ml溶液に、攪拌下、5℃で、1.68M-n-ブチルリチウム/n-ヘキサン溶液 0.30 mlを3分間で滴下した後、溶液を室温で5分間攪拌した。ヨウ化メチル 0.040 mlを加えて、10分間攪拌した後、乾燥DMF 0.50 mlを加えて析出物を溶解し、さらに190分間攪拌した。酢酸エチル 20 mlで希釈した反応液を、1/15M-リン酸バッファー (pH 7.0)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムと無水炭酸カリウムとで乾燥し、濾過した後、溶媒を減圧留去した。得

られた残渣をセファデックスLH-20にて精製し、表題の化合物 94.0 mgを乳白色粉末として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 3.38 (3 H, s), 4.64 (2 H, br. d, $J = 5.3$ Hz), 5.20 (2 H, br. d, $J = 11.1$ Hz), 5.79-5.93 (1 H, m), 6.65 (1 H, s), 7.10 (1 H, s), 7.82 (1 H, s)

MS (EI) : 237 (M^+)

合成例13

3-メトキシカルボニルアミノイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-メトキシカルボニルアミノチアゾール

2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチルチアゾール-4-カルボン酸 2.583 g の乾燥DMF 50 ml溶液にトリエチルアミン 1.53 mlとジフェニルリン酸アジド 2.37 mlを加え、この混合液を、攪拌下、油温 100°Cで10分間加熱した。その後、直ちに氷冷して室温に戻した。乾燥メタノール 2.0 mlを加え、油温 80 °Cで30分間加熱した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル 100 mlで希釈し、15 %炭酸カリウム水溶液で洗浄し、酢酸エチル層を分離した。水層を酢酸エチル 50 mlで再抽出し、先の有機層と合わせ、さらに、蒸留水、飽和食塩水で続けて洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、得られたオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-メトキシカルボニルアミノチアゾール 817 mg が微赤色結晶として得られた。

NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (9 H, s), 3.81 (3 H, s), 4.53 (2 H, br. d, $J = 5.7$ Hz), 5.28 (1 H, br. s), 7.20 (1 H, br. s), 7.89 (1 H, br. s)

MS (EI) : 287 (M^+)

b) 2-(ホルミルアミノ)メチル-4-メトキシカルボニルアミノチアゾール

2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-メトキシカルボニルアミノチアゾール 776 mg にトリフルオロ酢酸 3.9 ml を加え、室温で50分間攪拌した。試薬を減圧留去し、得られた薄茶色固体をジクロロメタン 13.5 ml と15 %炭酸カリウム水溶液 10 ml とに溶かし、pH 10.0 とした。氷冷下で激しく攪拌しながら、無水酢酸 2.55 ml とギ酸 1.27 ml との混合液を10分かけて滴下した。炭酸カリウムでpH 6 とした後、氷浴を外して、30分間攪拌した。ジクロロメタン 100 ml と蒸留水 20 ml とを加えてよく振盪した後、有機層を分取した。水層を炭酸カリウムでpH 11 とした後、ジクロロメタン 100 ml で2回抽出し、上記有機層と合わせ、乾燥(無水硫酸マグネシウムと無水炭酸カリウム)し、濾過した。溶媒を減圧留去することにより、2-(ホルミルアミノ)メチル-4-メトキシカルボニルアミノチアゾール 581 mg を淡黄色粉末として得た。

NMR (CD_3COCD_3) δ : 3.73 (3 H, s), 4.64 (2 H, d, $J = 6.3$ Hz), 7.20 (1 H, s), 7.91 (1 H, br. s), 8.29 (1 H, s), 9.24 (1 H, br. s)

MS (メタン-CI): 216 ($M^+ + 1$)

c) 3-メトキシカルボニルアミノイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-(ホルミルアミノ)メチル-4-メトキシカルボニルアミノチアゾール 560 mg に乾燥トルエン 2.8 ml を加えた懸濁液に、オキシ塩化リン 1.17 ml を加え、油温 100 °C で45分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に、攪拌下、ジクロロメタン 30 ml と15 %炭酸カリウム水溶液 10 ml とを加えてpH 9.5 とし、有機層を分取した。水層を食塩で塩析後、さらにジクロロメタン 30 ml で3回抽出した。上記有機層液と合わせ、乾燥(硫酸マグネシウム)し、濾過した。溶媒を減圧留去し、得られた乳白色粉末をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題の化合物 417.5 mg を無色粉末として得た。

NMR (CD_3COCD_3) δ : 3.79 (3 H, s), 6.88 (1 H, s), 7.04 (1 H, s), 8.20 (1 H, s), 9.37 (1 H, br. s)

MS (メタン-CI) : 198 ($M^+ + 1$)

合成例 14

3-[(N-アリルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)スルホニル]アミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾールおよび、3-[N-(N-アリルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)スルホニル-N-メチルアミノ]メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 3-(N-アリルオキシカルボニルアミノ)スルホニルアミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

クロロスルホニルイソシアネート 0.87 mlの乾燥ジクロロメタン 1.5 ml 溶液に、アルゴン雰囲気下、アリルアルコール 0.68 mlを -43℃において、攪拌下滴下し、-43 -- -37℃で30分間攪拌した。この混合液を、3-アミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール766 mgとトリエチルアミン 1.40 mlとの乾燥ジクロロメタン 50 ml溶液に、アルゴン雰囲気下、-60℃において滴下し、同温で1.5時間攪拌した。蒸留水を加えた後、15%炭酸カリウム水溶液と2N-塩酸とでpH 6.0とし、塩析後、酢酸エチルで5回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離し、エタノール-ジエチルエーテルから再結晶することにより、3-(N-アリルオキシカルボニルアミノ)スルホニルアミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 1135 mgが乳白色粉末として得られた。

NMR (DMSO- d_6) δ : 4.34 (2 H, br. d, $J = 6.1$ Hz), 4.49 (2 H, br. dt, $J = 5.5$ Hz), 5.21-5.25 (1 H, m), 5.28-5.36 (1 H, m), 5.82-5.95 (1 H, m), 7.06 (1 H, d, $J = 0.6$ Hz), 7.07 (1 H, s), 8.22 (1 H, d, $J = 0.6$ Hz), 8.60 (1 H, br. t, $J = 5.9$ Hz), 11.5 (1 H, br. s)

MS (SIMS) : 317 ($M^+ + 1$)

b) 3-[(N-アリルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)スルホニルアミ

ノ] メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールおよび、3-[N-(N-アрил
オキシカルボニル-N-メチルアミノ) スルホニル-N-メチルアミノ] メチル
イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-[(N-アрилオキシカルボニルアミノ) スルホニルアミノ] メチルイミ
ダゾ [5, 1-b] チアゾール 290 mg の乾燥DMF 4.6 ml 溶液に、攪拌下、
1M-リチウム ビス (トリメチルシリル) アミド/THF溶液 0.96 mlを、-7
--5°Cにおいて3分間かけて滴下し、同温で40分間攪拌した。ヨウ化メチル 0
.077 ml を加え、-4-+6°Cで200 分間攪拌した。酢酸エチル 50 mlで希釈した後、
5%重曹水と、飽和食塩水とで続けて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウム
で乾燥した後、溶媒を減圧下に留去した。得られる残渣をシリカゲルカラムクロ
マトグラフィーで分離し、低極性成分である3-[N-(N-アрилオキシカル
ボニル-N-メチルアミノ) スルホニル-N-メチルアミノ] メチルイミダゾ
[5, 1-b] チアゾール48.9 mg を薄黄色粉末として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 2.82 (3 H, s), 3.38 (3 H, s), 4.63 (2 H, s), 4.7
2-4.75 (2 H, m), 5.32-5.38 (2 H, m), 5.91-6.04 (1 H, m), 6.75 (1 H, s),
7.14 (1 H, s), 8.21 (1 H, s)

MS (EI) : 344 (M⁺)

また、高極性成分である3-[(N-アрилオキシカルボニル-N-メチルア
ミノ) スルホニルアミノ] メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 98.5 mgを
乳白色粉末として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 3.24 (3 H, s), 4.37 (2 H, s), 4.60 (2 H, dt, J₁
= 5.8 Hz, J₂ = 1.3 Hz), 5.28-5.39 (2 H, m), 5.82-5.95 (1 H, m), 6.80 (1
H, s), 7.12 (1 H, s), 8.09 (1 H, s)

MS (SIMS) : 331 (M⁺+1)

合成例 15

3-(N-メトキシカルボニルアミノ)スルホニルアミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

クロロスルホニルイソシアネート 0.175 ml の乾燥ジクロロメタン 0.35 ml 溶液に、乾燥メタノール 0.081 ml を浴温 -55℃において、攪拌下滴下した後、20 分間攪拌した。析出物を乾燥ジクロロメタン 2.0 ml で溶解し、この混合液を、3-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 153 mg とトリエチルアミン 0.28 ml との乾燥ジクロロメタン 10 ml 溶液に、内温 -47℃において2分かけて滴下し、その後-47 -- -35℃で60分間攪拌した。1/15M-リン酸バッファー 10 ml を加えた後、5%重曹水でpH 7.5とし、塩析後、ジクロロメタン 30 ml で5回抽出した。水層を1N-塩酸でpH 6とした後、酢酸エチル 30 ml で5回抽出し、これとジクロロメタン抽出液と合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残査をメタノールから再結晶することにより、表題の化合物 87.4 mg が明黄色結晶として得られた。

NMR (DMSO-d₆) δ : 3.56 (3 H, s), 4.33 (2 H, br. d, J = 4.7 Hz), 7.06 (1 H, s), 7.07 (1 H, s), 8.22 (1 H, s), 8.53 (1 H, br. s), 11.4 (1 H, br. s)

MS (FD) : 290 (M⁺)

合成例 16

3-(メタンスルホニルアミノ)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 204 mg をジクロロメタン 4 ml に溶解し、-10℃でN, N-ジイソプロピルエチルアミン 0.255 ml、メタンスルホニルクロライド 0.114 ml を加え、10分間攪拌した。反応液にジクロロメタン 3 ml および半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 3 ml を加え、結晶を濾取し、ジクロロメタンと水とで洗浄して、表題の化合物 275 mg が得た。

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.95 (3 H, s), 4.39 (2 H, d, $J = 5.9$ Hz),
7.07 (1 H, s), 7.13 (1 H, s), 7.81 (1 H, t, $J = 5.9$ Hz), 8.21 (1 H, s)

合成例 17

3-(N, N-ジメチルアミノ)スルホニルアミノメチルイミダゾ [5, 1-b]

チアゾール

3-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 210 mg をジクロロメタン 4 ml に溶解し、室温にて4-ジメチルアミノピリジン 202 mg と、N, N-ジメチルスルファモイルクロライド 0.179 ml とを加え、2.5時間攪拌した。反応液に半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過し、溶媒を減圧溜去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、表題の化合物 177 mg を得た。

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.63 (6 H, s), 4.33 (2 H, d, $J = 6.0$ Hz),
7.07 (1 H, s), 7.12 (1 H, s), 7.92 (1 H, t, $J = 6.0$ Hz), 8.22 (1 H, s)

合成例 18

3-(アミノスルホニル)アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 770 mg をDMF 15 ml に溶解し、-60 °CでN, N-ジイソプロピルエチルアミン 4.78 mlと、スルファモイルクロライド 1.04 g とを加え、-30 °C ~ -20 °Cで4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水 30 mlに溶解して炭酸水素ナトリウム水溶液でpH 7.5とした。ダイアイオンHP-20レジンにて精製した後、メタノールにて結晶化を行い、表題の化合物 636 mg を得た。

NMR (DMSO- d_6) δ : 4.25 (2 H, d, $J = 6.3$ Hz), 6.85 (2 H, s), 7.06 (1 H, s), 7.09 (1 H, s), 7.31 (1 H, t, $J = 6.3$ Hz), 8.23 (1 H, s)

合成例 19

5-(アミノスルホニル)アミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例 18 と同様にして、5-アミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 112 mg を用いて表題の化合物 120 mg を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 4.32 (2 H, d, J = 6.4 Hz), 6.77 (2 H, s), 6.95 (1 H, s), 7.20 (1 H, t, J = 6.4 Hz), 7.24 (1 H, d, J = 4.2 Hz), 7.83 (1 H, d, J = 4.2 Hz)

合成例 20

7-(アミノスルホニル)アミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例 18 と同様にして、7-アミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 396 mg を用いて表題の化合物 136 mg を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 4.11 (2 H, d, J = 6.4 Hz), 6.60 (2 H, s), 6.94 (1 H, t, J = 6.4 Hz), 7.17 (1 H, d, J = 4.1 Hz), 7.82 (1 H, d, J = 4.1 Hz), 8.11 (1 H, s)

合成例 21

3-N-(アミノスルホニル-N-メチルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 3-(N-メチルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

メチルアミン塩酸塩 120 mg のメタノール 0.5 ml 溶液に水酸化カリウム 46 mg と 3-ホルミルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 90 mg とを加え、室温で 6.5 時間攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム 64 mg を加え、室温で 17 時間攪拌した後、溶媒を減圧溜去した。残渣に水 20 ml を加え、ジクロロメタンで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過し、溶媒を減圧溜去して、3-(メチルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 47.6 mg を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 2.48 (3 H, s), 3.91 (2 H, s), 6.62 (1 H, s), 7.08 (1 H, s), 8.11 (1 H, s)

b) 3-(N-アミノスルホニル-N-メチルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3-(メチルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 47 mgをDMF 1 mlに溶解し、-45 °CでN, N-ジイソプロピルエチルアミン 0.305 mlと、スルファモイルクロライド 100 mg とを加え、室温まで昇温しながら8時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水 10 mlおよび炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH 9.0としてジクロロメタンで4回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過し、溶媒を減圧溜去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製すると、表題の化合物 37.4 mgが得られた。

NMR (CDCl₃) δ : 2.78 (3 H, s), 4.40 (2 H, s), 6.77 (1 H, s), 7.10 (1 H, s), 8.22 (1 H, s)

合成例 22

3-(N-アリルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3-(メチルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾールと3-ヒドロキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾールとの約1 : 1の混合物 207 mgにジクロロメタン 10 mlと水 3 ml とを加え、氷冷下、クロロギ酸アリル 0.092 mlを加えた。炭酸水素ナトリウム溶液を加えて、水層をpH 8.5に調整しながら氷冷下30分間攪拌した。有機層を分離し、水層をジクロロメタンでさらに1回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過し、溶媒を減圧溜去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製すると、表題の化合物 73.6 mgが得られた。

NMR (CDCl₃) δ : 2.90 (3 H, s), 4.65 (4 H, m), 5.20-5.40 (2 H, m)

, 5.87-6.05 (1 H, m), 6.69 (1 H, s), 7.11 (1 H, s), 8.14 (1 H, s)

合成例 2 3

3- (N-ホルミル-N-メチルアミノ) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3- (N-メチルアミノ) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 294 mg のジクロロメタン 6 ml 溶液に、予め無水酢酸 0.25 ml とギ酸 0.50 ml とを 50 °C で 5 分間反応させておいた混合液を氷冷下に加え、同温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、攪拌下、無水炭酸カリウムでアルカリ性にし、ジクロロメタンで 3 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧溜去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、表題の化合物 174 mg が得られた。

NMR (CDCl₃) δ : 2.91 (0.6 H, s), 2.93 (2.4 H, s), 4.58 (0.4 H, s), 4.69 (1.6 H, s), 6.77 (1 H, s), 7.10 (0.8 H, s), 7.30 (0.2 H, s), 7.88 (0.2 H, s), 8.09 (0.8 H, s), 8.17 (0.8 H, s), 8.37 (0.2 H, s)

合成例 2 4

3- [N-アミノスルホニル-N- (2-ヒドロキシエチル) アミノ] メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール および、3- [N-アミノスルホニル-N- (2-アミノスルホニルオキシエチル) アミノ] メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 3- [N- (2-ヒドロキシエチル) アミノ] メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-アミノエタノール 0.181 ml のメタノール 2 ml 溶液に 4 N-塩酸/ジオキサン溶液 0.25 ml および、3-ホルミルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 76 mg を加え、室温で 30 分間攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム 42 mg を加え、室温で 3 時間攪拌した後、4 N-塩酸/ジオキサン溶液 0.25 ml を加え、

室温で15時間攪拌した。溶媒を減圧溜去し、残渣に無水炭酸カリウム水溶液を加え、pH 10.8とし、ジクロロメタンで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧溜去した。得られた残渣をセファデックスLH-20にて精製することにより、表題の化合物 61 mgが得られた。

NMR (CDCl₃) δ : 2.80-2.88 (2 H, m), 3.66-3.75 (2 H, m), 3.99 (2 H, s), 6.65 (1 H, s), 7.09 (1 H, s), 8.12 (1 H, s)

b) 3-[N-アミノスルホニル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール および 3-[N-アミノスルホニル-N-(2-アミノスルホニルオキシエチル)アミノ]メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3-[N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 410 mg をDMF 6 ml に溶解し、-30℃でトリエチルアミン 1.40 mlと、スルファモイルクロライド 491 mg とを加え、-30 - -20℃で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水に溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液でpH 7.5とし、ダイアイオンHP-20レジンおよびセファデックスLH-20にて精製した。セファデックスLH-20の前半の画分より、3-[N-アミノスルホニル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 59 mgが得られた。

NMR (DMSO-d₆) δ : 3.10-3.18 (2 H, m), 3.33-3.40 (2 H, m), 4.45 (2 H, s), 4.75 (1 H, t, J = 5.0 Hz), 7.07 (3 H, m), 7.23 (1 H, s), 8.18 (1 H, s)

セファデックスLH-20の後半の画分より、3-[N-アミノスルホニル-N-(2-アミノスルホニルオキシエチル)アミノ]メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 85 mgが得られた。

NMR (DMSO-d₆) δ : 3.35-3.44 (2 H, m), 3.96-4.02 (2 H, m), 4.47

(2 H, s), 7.08 (1 H, s), 7.22 (1 H, s), 7.27 (2 H, s), 7.48 (2 H, s), 8.15 (1 H, s)

合成例 25

3-オギザモイルメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 255 mg のエタノール 12 ml 溶液にオギザミン酸エチル 586 mg を加え、室温で4日間攪拌した。生じた結晶を濾取し、エタノールで洗浄して、表題の化合物 319 mg を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 4.48 (2 H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.03 (1 H, s), 7.05 (1 H, s), 7.86 (1 H, s), 8.15 (1 H, s), 8.25 (1 H, s), 9.44 (1 H, t, $J = 6.1$ Hz)

合成例 26

3-ヒドロキシアセトアミドメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 296 mg の THF 4 ml およびメタノール 4 ml 溶液に、グリコール酸 162 mg と、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 26 mg と、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド 439 mg とを加え、室温で1時間攪拌した。不溶物を濾去し、メタノールで洗浄して濾液を減圧濃縮した。残渣にジクロロメタンおよび炭酸カリウム水溶液を加え、結晶を濾取した。濾液の有機層を分離し、水層をジクロロメタンでさらに5回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧溜去した。得られた結晶を先の結晶と合わせ、酢酸エチルにて結晶化を行った。結晶に水 20 ml および1N-塩酸 2.7 ml を加え、不溶物を濾去した。濾液に無水炭酸カリウムを溶解し、生じた結晶を濾取し、ジクロロメタンおよび水で洗浄して、表題の化合物 267 mg を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 3.87 (2 H, d, $J = 5.8$ Hz), 4.47 (2 H, d, $J = 6.0$ Hz), 5.57 (1 H, t, $J = 5.8$ Hz), 7.00 (1 H, s), 7.05 (1 H, s), 8.26

(1 H, s), 8.52 (1 H, t, $J = 6.0$ Hz)

合成例 27

2-アセトキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチル-5-ホルミルチアゾール

クロロマロンジアルデヒド 5.5 g (純度 65 %) の DMF 33 ml 溶液に炭酸カルシウム 4.7 g と、臭化ナトリウム 4.8 g と、(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) アセトチオアミド 5.8 g とを加え、60℃で11時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を酢酸エチル 300 ml に溶解し、飽和重層水で2回、10%食塩水で1回洗浄した。その後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチル-5-ホルミルチアゾール 4.57 g が得られた。

NMR (CDCl₃) δ : 1.48 (9 H, s), 4.66 (2 H, d, $J = 6.2$ Hz), 5.33 (1 H, br. s), 8.32 (1 H, s), 10.00 (1 H, s)

b) 2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチル-5-ヒドロキシメチルチアゾール

2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチル-5-ホルミルチアゾール 4.12 g のメタノール 25 ml 溶液に水素化ホウ素ナトリウム 330 mg を氷冷下に加え、室温で1時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、水 40 ml を加え、酢酸エチル (80 ml で3回) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧留去すると2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチル-5-ヒドロキシメチルチアゾール 2.17 g が得られた。

NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (9 H, s), 2.21 (1 H, br. s), 4.57 (2 H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.83 (2 H, d, $J = 4.1$ Hz), 5.30 (1 H, br. s), 7.54 (1 H, s)

c) 5-アセトキシメチル-2-(N-t-ブトキシカルボニルアミノ)メチルチアゾール

2-(N-t-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-5-ヒドロキシメチルチアゾール 2.17gのピリジン 20 ml-ジクロロメタン 10 ml溶液に無水酢酸 6 mlを加え、室温で17時間放置した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をクロロホルム 120mlに溶解し、水で1回、10%食塩水で2回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧留去して、5-アセトキシメチル-2-(N-t-ブトキシカルボニルアミノ)メチルチアゾール 2.47 gを得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (9 H, s), 2.08 (3 H, s), 4.59 (2 H, d), 5.23 (2 H, m), 7.64 (1 H, s)

d) 5-アセトキシメチル-2-(ホルミルアミノ)メチルチアゾール

5-アセトキシメチル-2-(N-t-ブトキシカルボニルアミノ)メチルチアゾール 2.46 gに氷冷下でトリフルオロ酢酸 8 mlを加えて溶解し、室温で1時間放置した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を氷冷下にジクロロメタン 24.6 mlに溶解し、飽和重層水 40 mlを加えて攪拌した。この溶液に、予めギ酸 3.7 ml-無水酢酸 2.0 mlの混液を50°Cで30分間反応させた混合酸無水物溶液と、10%炭酸ナトリウム水溶液とを反応液がpH3.0-6.5の範囲になるように氷冷下で滴下した。有機層を分離した後、残った水層を半量まで減圧濃縮し、クロロホルム (15 mlで4回)で抽出した。合せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧留去すると5-アセトキシメチル-2-(ホルミルアミノ)メチルチアゾール 1.74 gが得られた。

NMR (CDCl₃) δ : 2.08 (3 H, s), 4.77 (2 H, d, J = 6.0 Hz), 5.24 (2 H, br. s), 6.51 (1 H, br. s), 7.65 (1 H, s), 8.30 (1 H, s)

e) 2-アセトキシメチルイミダゾ [5, 1-b]チアゾール

5-アセトキシメチル-2-(ホルミルアミノ)メチルチアゾール 1.74 gの

トルエン 8.7 ml 溶液にオキシ塩化リン 3.8 ml を加え、100 °C で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に氷冷下でクロロホルム 70 ml と、飽和重層水 52 ml とを加えて攪拌した後、有機層を分離した。同様にして水層よりクロロホルム (26 ml で2回) で抽出した。有機層を合わせて飽和重層水で1回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、表題化合物 974 mg が得られた。

NMR (CDCl₃) δ : 2.12 (3 H, s), 5.12 (2 H, d, $J = 0.8$ Hz), 7.07 (1 H, s), 7.47 (1 H, s), 7.96 (1 H, s)

合成例 28

2-ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-アセトキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 846 mg をメタノール 17 ml-飽和炭酸カリウム水溶液 1 ml の混液に溶解し、室温で1時間30分攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、表題化合物 550 mg が得られた。

NMR (CD₃OD) δ : 4.64 (2 H, d, $J = 1.1$ Hz), 7.00 (1 H, s), 7.68 (1 H, s), 8.10 (1 H, s)

合成例 29

2-(アミノスルホニル) アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチル-5-フタルイミドメチルチアゾール

2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチル-5-ヒドロキシメチルチアゾール 1.06 g の THF 20 ml 溶液にアルゴン雰囲気下、氷冷下でフタルイミド 959 mg と、トリフェニルホスフィン 1.7 g と、ジエチル アゾジカルボキレート 1.03 ml とを加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続けてセファデックスLH-20にて精製することにより、2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-5-フタルイミドメチルチアゾール 1.02 g が得られた。

NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (9 H, s), 4.55 (2 H, d, J = 5.5 Hz), 5.00 (2 H, br. s), 7.71-7.75 (3 H, m), 7.85-7.88 (2 H, m)

MS (SIMS): 374 (M⁺ + 1)

b) 2-フタルイミドメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-5-フタルイミドメチルチアゾール 1.64 g に氷冷下でトリフルオロ酢酸 25 ml を加え、室温で1時間放置した。溶媒を減圧留去した後、残渣に氷冷下でジクロロメタン 75 ml と、飽和重層水 25 ml とを加えて攪拌した。水層を分離した後、同様に有機層を飽和重層水で1回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣 997 mg をジクロロメタン 9 ml に溶解し、これに、予め無水酢酸 0.446 ml - ギ酸 0.446 ml の混液を50℃で30分加熱反応させた混合酸無水物溶液を氷冷下に加えた。2時間後、反応液に飽和重層水 9 ml を加え、ジクロロメタンで抽出 (9 ml で2回) した。合せた有機層を飽和重層水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣 1.22 g にオキシ塩化リン 8.9 ml を加えて100℃で1時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を氷冷下でジクロロメタン 21 ml で希釈した。この溶液に氷冷下で飽和重層水 9 ml と、飽和炭酸カリウム水溶液 3.2 ml とを加えて攪拌した後、有機層を分離した。さらに水層よりジクロロメタンで抽出 (21 ml で2回) した。合せた有機層を飽和重層水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過し、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続けてセファデックスLH-20にて精製することにより、2-フタルイミドメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 412

mg を得た。

NMR ($\text{CDCl}_3 - \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 4.96 (2 H, br. s), 7.42 (1 H, s), 7.79-7.88 (2H, m), 7.88 (1 H, s), 7.90-7.93 (2 H, m), 8.52 (1 H, s)

MS (FD) : 283 (M^+)

c) 2-(アミノスルホニル)アミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-フタルイミドメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 406 mg のエタノール 16 ml 溶液に、無水ヒドラジン 0.067 ml を加え、90℃で1時間30分加熱還流した。反応液を氷冷した後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をジクロロメタン 8 ml で希釈し、1N-水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過して溶媒を減圧留去した。得られた残渣 188 mg を DMF 4 ml に溶解した。この溶液に、-60℃で、ジイソプロピルエチルアミン 0.963 ml と、スルファモイルクロライド 212 mg とを加えて、-60℃で4時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、ダイアイオンHP-20レジンにより精製して、表題の化合物 180 mg を得た。

NMR (CD_3OD) δ : 4.28 (2 H, br. s), 7.01 (1 H, s), 7.72 (1 H, s), 8.12 (1 H, s)

MS (EI) : 232 (M^+)

合成例30

2-(ホルミルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 2-アミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-フタルイミドメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 278.6 mg の乾燥エタノール 10 ml 溶液に、無水ヒドラジン 0.046 ml を加え、2時間加熱還流した。反応液を氷冷し、生じた結晶を濾去し、少量のジクロロメタンで洗浄した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣にジクロロメタン 15 ml を加え、1N 水酸化ナトリウムでアルカリ性とした。水層をジクロロメタンで抽出 (20 ml で 10 回)

し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧溜去して、

2-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 154.6 mg を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 3.91 (2 H, s), 7.04 (1 H, s), 7.90 (1 H, s),
8.24 (1 H, s)

b) 2-(ホルミルアミノ)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 154.6 mg の乾燥ジクロロメタン 3ml 溶液に、予め酢酸 0.14 ml とギ酸 0.28ml とを 50 °C で 15 分間反応させておいた混合液を室温に加え、そのまま室温で 1 時間攪拌した。反応液に水 2 ml を加え、攪拌下、無水炭酸カリウムでアルカリ性にした。ジクロロメタンで抽出 (15 ml で 3 回) した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧溜去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、表題の化合物 118.4 mg が無色固体として得られた。

NMR (CDCl₃) δ : 4.52 (2 H, d, $J = 6.3$ Hz), 6.05 (1 H, br. s),
7.06 (1 H, s), 7.40 (1 H, s), 7.93 (1 H, s), 8.24 (1 H, s)

合成例 31

2, 5-ジヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 2-(エトキシカルボニル)メチル-5-エトキシカルボニルチアゾール

2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-5-エトキシカルボニルチアゾール 4.00 g に、氷冷下、トリフルオロ酢酸 13 ml を加え、同温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮溜去し、ジクロロメタン 15 ml と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 5 ml とを加え、さらに粉末炭酸水素ナトリウムを中性になるまで加えた。これにジクロロメタン 10 ml に溶解したクロログリオキシル酸エチル 32 ml を炭酸水素ナトリウムと水を加えて反応液を中性に保ちながら 10 分間かけて滴下し、ジクロロメタンで抽出 (10 ml で 5 回)、水で洗浄 (20 ml で 1 回) した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧溜去した。得

られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、
2-(エトキザリルアミノ)メチル-5-エトキシカルボニルチアゾール 3.65 g が得られた。

NMR (CDCl₃) δ : 1.41 (6 H, m), 4.40 (4 H, m), 4.87 (2 H, d, J = 6.4 Hz), 7.85 (1 H, br. s), 8.16 (1 H, s)

MS (ESI) : 287 (M++H)

b) 2, 5-ジエトキシカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-(エトキザリルアミノ)メチル-5-エトキシカルボニルチアゾール 3.53 g に、氷冷下、オキシ塩化リン 20 ml を加え、15 時間加熱還流した。反応液を冷却後、減圧下濃縮乾固し、水 20 ml と、ジクロロメタン 20 ml とを加えて溶かし、氷冷下炭酸カリウムをアルカリ性になるまで加えた。ジクロロメタンで抽出 (10 ml で 4 回) した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧溜去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、2, 5-ジエトキシカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 2.37 g が得られた。

NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (6 H, m), 4.42 (4 H, q, J = 7.1 Hz), 7.33 (1 H, s), 7.60 (1 H, s)

MS (ESI) : 269 (M⁺+H)

c) 2, 5-ジヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2, 5-ジエトキシカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 0.758 g の無水テトラヒドロフラン 10 ml 溶液に、1.5 M -ジイソブチルアルミニウムヒドリド/n-ヘキサン溶液 9.4 ml を加え、-78 °C で 2 時間攪拌した。反応液にメタノールを 10 ml 加え、30 分攪拌後、セライトで濾過した。溶媒を減圧溜去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、表題の化合物 383.3 mg が得られた。

NMR (DMSO- d_6) δ : 4.70 (2 H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.76 (2 H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.43 (1 H, t, $J = 5.5$ Hz), 5.65 (1 H, t, $J = 5.5$ Hz), 6.97 (1 H, s), 7.07 (1 H, s)

合成例 3 2

3- (アリルオキシカルボニル) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-エトキシカルボニルメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 314.2 mg のアリルアルコール 6.2 ml 溶液に、ナトリウムエトキシド粉末 30 mg を加え、7 時間加熱還流した。反応液を冷却後、減圧下濃縮し、ジクロロメタンで抽出 (10 ml で 4 回) し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧溜去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、表題の化合物 240.4 mg が無色固体として得られた。

NMR (CDCl₃) δ : 3.82 (2 H, s), 4.65 (2 H, d, $J = 6.0$ Hz), 5.29 (2 H, m), 5.90 (1 H, m), 6.73 (1 H, s), 7.11 (1 H, s), 7.96 (1 H, s)

MS (EI): 222 (M^+)

合成例 3 3

3- (ヒドロキシアミノカルボニル) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-エトキシカルボニルメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 204.3 mg のエタノール 2 ml 溶液にヒドロキシルアミン塩酸塩 108.2 mg とナトリウムエトキシド粉末 210.2 mg とを加え、室温で 2 時間攪拌した。氷冷下、反応液に 1 N 塩酸 0.4 ml を加えて中性にした。溶媒を減圧溜去し、ダイアイオン H P-20 レジンにより精製して、表題の化合物 140 mg を得た。

NMR (D₂O) δ ($\underline{HOD} = 4.75$ ppm): 3.80 (2 H, s), 6.94 (1 H, s), 7.06 (1 H, s), 8.07 (1 H, s)

MS (EI): 197 (M^+)

合成例 3 4

3-フェニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

合成例 10 と同様にして、(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) アセトチオアミド 1.9 g および 2'-プロモアセトフェノン 2.49 g より表題の化合物 1.32 g を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 6.78 (1 H, s), 7.07 (1 H, s), 7.17 (1 H, s), 7.52 (3 H, m), 7.65 (2 H, m), 8.18 (1 H, s)

合成例 3 5

3-アセチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-(1-ヒドロキシエチル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール 651 mg をジクロロメタン 130 ml に溶解し、活性二酸化マンガン 9.77 g を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応終了後、不溶部を濾去し、ジクロロメタンで洗浄した。濾液を減圧下、濃縮乾固して、表題の化合物 550 mg を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 2.58 (3 H, s), 7.17 (1 H, s), 7.80 (1 H, s), 8.78 (1 H, s)

合成例 3 6

2-カルバモイルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-エトキシカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 294 mg を 2 M アンモニア/メタノール溶液 8 ml に溶解し、室温で 4 日間攪拌した。減圧下濃縮した。得られた残渣にジクロロメタン 3 ml を加え、沈殿を濾取し、ジクロロメタンで洗浄した後、減圧下乾燥することにより、表題の化合物 226 mg を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 7.05 (1 H, s), 7.72 (1 H, br. s), 8.19 (1 H, br. s), 8.33 (1 H, s), 8.50 (1 H, s)

合成例 3 7

3-(1-ヒドロキシエチル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-ホルミルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 304 mg の無水 THF 15 ml 溶液に、アルゴン雰囲気下、-78 °C で 3.0 M-メチルマグネシウムブロミド-ジエチルエーテル溶液 1 ml を滴下し、同温度で 3.5 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、溶媒を減圧溜去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、表題の化合物 296 mg が無色結晶として得られた。

NMR (CD₃ OD) δ : 1.65 (3 H, d, $J = 7.5$ Hz), 5.01 (1 H, q, $J = 7.5$ Hz), 6.61 (1 H, s), 6.97 (1 H, s), 8.09 (1 H, s)

合成例 38

2, 3-ビス (エトキシカルボニル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 4, 5-ビス (エトキシカルボニル) -2- (N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチルチアゾール

2-クロロ-3-オキソコハク酸ジエチル 7.39 g の無水 DMF 100 ml 溶液に、(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) アセトチオアミド 5.7 g、炭酸カルシウム 1.65 g および臭化ナトリウム 3.09 g を順次加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、セライトを用いて濾過し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧溜去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、4, 5-ビス (エトキシカルボニル) -2- (N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチルチアゾール 8.5 g が得られた。

NMR (CDCl₃) δ : 1.36 (3 H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.40 (3 H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.47 (9 H, s), 4.36 (2 H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.43 (2 H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.60 (2 H, d, $J = 6.3$ Hz), 5.26-5.36 (1 H, br. s)

MS (EI) : 359 ($M^+ + 1$)

b) 2, 3-ビス (エトキシカルボニル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

4, 5-ビス (エトキシカルボニル) -2-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール 10.24 g にトリフルオロ酢酸 30 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え pH を約 8 とした。ジクロロメタン 150 ml を加え、激しく攪拌しながら、ギ酸 27 ml と無水酢酸 13.5 ml とをあらかじめ混合し 50 °C で 30 分間反応させた混合物を室温で加え、さらに 1 時間攪拌した。有機層を分離し、水層からさらにジクロロメタンで 3 回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濾過し、溶媒を減圧溜去した。得られた未精製の 4, 5-ビス (エトキシカルボニル) -2- (ホルミルアミノ) メチルチアゾールにトルエン 30 ml およびオキシ塩化リン 13.3 ml を加え、100 °C で 80 分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し得られた残留物をジクロロメタンで希釈し、炭酸カリウム水溶液を加え pH を約 8 とした。有機層を分離し、水層からさらにジクロロメタンで 4 回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過した。溶媒を減圧溜去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、表題の化合物 6.6 g が得られた。

NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 1.44 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 1.41 (2 H, q, J = 7.2 Hz), 4.49 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 7.16 (1 H, s), 8.43 (1 H, s)

MS (EI) : 269 ($M^+ + 1$)

合成例 39

2, 3-ジヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2, 3-ビス (エトキシカルボニル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール 268 mg の無水 THF 5 ml 溶液に、アルゴン雰囲気下、-78 °C で 1.5 M-ジイソブチルアルミニウムヒドリド/トルエン溶液 1.33 ml を滴下し、同温度で 1 時間攪拌

した。反応液をジエチルエーテル 5 ml で希釈した後、水を 1.5 ml 加える。室温で 2 時間攪拌した後、セライトを用いて濾過し、濾液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過した。溶媒を減圧溜去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、表題の化合物 148 mg が無色結晶として得られた。

NMR (CD_3OD) δ : 4.70 (2 H, s), 4.78 (2 H, s), 7.04 (1 H, s), 8.20 (1 H, s)

MS (EI) : 184 (M^+)

合成例 40

2, 3-ジカルバモイルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2, 3-ビス (エトキシカルボニル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール 268 mg に、室温で 2.0 M-アンモニア/メタノール溶液 30 ml を加え、同温度で 1 日攪拌した。生じた沈殿を濾取し、減圧下乾燥することにより、表題の化合物 188 mg を得た。

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.14 (1 H, s), 8.20-8.50 (4 H, m), 8.90-9.10 (1 H, br. s)

MS (EI) : 210 (M^+)

合成例 41

3-ヒドロキシメチル-2-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-エトキシカルボニル-5-メチルチアゾール

3-ブロモ-2-オキソ酪酸エチル 24.6 g の無水 DMF 250 ml 溶液に、(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトチオアミド 21.5 g および炭酸カルシウム 6.9 g を加え、40°C で 15 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、セライトを用いて濾過し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水

で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、溶媒を減圧溜去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-エトキシカルボニル-5-メチルチアゾール 23.5 g が黄色結晶として得られた。

NMR (CDCl₃) δ : 1.41 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 2.75 (3 H, s), 4.41 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 4.55 (2 H, d, J = 6.0 Hz), 5.26-5.36 (1 H, br. s) MS (EI): 300 (M⁺)

b) 3-エトキシカルボニル-2-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-エトキシカルボニル-5-メチルチアゾール 9.0 g にトリフルオロ酢酸 30 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え pH を約 8 とした。ジクロロメタン 150 ml を加え、激しく攪拌しながら、ギ酸 28.4 ml と無水酢酸 14.2 ml とをあらかじめ混合し 50 °C で 30 分間反応させた混合物を室温に加え、さらに 1 時間攪拌した。有機層を分離し、水層からさらにジクロロメタンで 4 回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、溶媒を減圧溜去した。得られた未精製の 4-エトキシカルボニル-2-(ホルミルアミノ)メチル-5-メチルチアゾールにトルエン 30 ml およびオキシ塩化リン 14 ml を加え、100 °C で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、得られた残留物をジクロロメタンで希釈し、炭酸カリウム水溶液を加え pH を約 8 とした。有機層を分離し、水層からさらにジクロロメタンで 5 回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾過した。溶媒を減圧溜去して、3-エトキシカルボニル-2-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 5.43 g を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 2.71 (3 H, s), 4.46 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 7.08 (1 H, s), 8.49 (1 H, s)

MS (EI) : 210 (M^+)

c) 3-ヒドロキシメチル-2-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-エトキシカルボニル-2-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 2.10 g のメタノール 30 ml 溶液に水素化ホウ素ナトリウム 1.91 g を加え、室温で 2 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、ジクロロメタンで 5 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧溜去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、表題の化合物 1.4 g が黄色結晶として得られた。

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.34 (3 H, s), 4.76 (2 H, s), 6.96 (1 H, s), 8.00 (1 H, s)

MS (EI) : 168 (M^+)

合成例 42

3-(ホルミルアミノ)メチル-2-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 3-フタルイミドメチル-2-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-ヒドロキシメチル-2-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 962 mg と、フタルイミド 1.68 g と、トリフェニルホスフィン 3.0 g との無水 THF 30 ml 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温でジエチルアゾジカルボキシレート 1.8 ml を滴下後、そのまま室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧溜去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、3-フタルイミドメチル-2-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 1.7 g を得た。

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.61 (3 H, s), 4.93 (2 H, s), 7.01 (1 H, s), 7.73-7.76 (2 H, m), 7.86-7.89 (2 H, m), 8.27 (1 H, s)

b) 3-アミノメチル-2-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-フタルイミドメチル-2-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 1.7 g の乾燥エタノール 30 ml 溶液に、ヒドラジン-水和物 0.42 ml を加え、2 時間

加熱還流した。反応液を氷冷し、生じる結晶を濾去し、少量の冷メタノールで洗浄した。濾液を減圧濃縮して得られた残渣にジクロロメタンを加え、1 N - 塩酸で抽出した後、1 N - 水酸化カリウム水溶液でアルカリ性とした。水層よりジクロロメタンで抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濾過し、濾液を減圧溜去することにより、3-アミノメチル-2-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 820 mg が緑色粉末として得られた。

NMR (CDCl₃) δ : 2.35 (3 H, s), 4.00 (2 H, s), 7.03 (1 H, s), 8.08 (1 H, s)

MS (EI) : 167 (M⁺)

c) 3-(ホルミルアミノ)メチル-2-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-アミノメチル-2-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 167 mg の乾燥ジクロロメタン 5 ml 溶液に、ギ酸 0.94 ml と無水酢酸 0.47 ml とをあらかじめ混合し 50 °C で 30 分間反応させた混合物を室温で加え、同温度で 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸カリウム水溶液を加えアルカリ性とした。有機層を分離し、水層からさらにジクロロメタンで 5 回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濾過した。溶媒を減圧溜去することにより、表題の化合物 117 mg が得られた。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.36 (3 H, s), 4.46 (2 H, d, J = 6.0 Hz), 7.00 (1 H, s), 8.09 (1 H, s), 8.11 (1 H, s), 8.60-8.70 (1 H, br. s)

MS (EI) : 195 (M⁺)

合成例 43

3-(アミノスルホニル)アミノメチル-2-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-アミノメチル-2-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 334 mg の

乾燥DMF 5 ml溶液に、アルゴン雰囲気下、-40 °Cでトリエチルアミン 0.84 mlを滴下した後、スルファモイルクロリド 347 mgを加え、-40 -- -10 °Cで3時間攪拌した。反応液を水で希釈後、炭酸水素ナトリウムを用いて pH を約 7.5とし、そのままダイアイオンHP-20レジンに付すことにより、表題の化合物 110 mg が淡緑色粉末として得られた。

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.41 (3 H, s), 4.29 (2 H, d, $J = 6.3$ Hz), 6.95 (2 H, s), 7.09 (1 H, s), 7.29 (1 H, t, $J = 6.3$ Hz), 8.23 (1 H, s)

MS (FD) : 246 (M^+)

実施例 19

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [3 - (アミノスルホニル) アミノメチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル] メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

精製にコスモシール40C18- PREPを用いた以外は、実施例 14 と同様にし、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 3.5 g および 3 - (アミノスルホニル) アミノメチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 2.78 gを用いて、表題の化合物 683 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD} = 4.80$ ppm) : 1.08 (3 H, d, $J = 7.4$ Hz), 1.25 (3 H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.00-3.11 (1 H, m), 3.48 (1 H, dd, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz), 4.18-4.27 (2 H, m), 4.55 (2 H, s), 5.24 (1 H, d, $J = 15.0$ Hz), 5.74 (1 H, d, $J = 15.0$ Hz), 7.51 (1 H, s), 7.76 (1 H, s)

実施例 20

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [3 -

[2-(アミノスルホニル) アミノエチル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾリウム-6-イル] メチル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩)

脱アリル化反応のトラップ剤としてアニリンを用い、精製にダイアイオンCH P-20Pを用いた以外は、実施例1と同様にして、(1S, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-アリルオキシカルボニルオキシエチル]-2-ヒドロキシメチル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸アリルエステル 129 mg および3-[2-[N-アリルオキシカルボニル-N-(アミノスルホニル) アミノ] エチル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール 233 mg を用いて、表題の化合物 18.4 mgを得た。

NMR (D_2O) δ (\underline{HOD} = 4.80 ppm) : 1.11 (3 H, d, J = 7.4 Hz), 1.27 (3 H, d, J = 6.4 Hz), 2.99-3.10 (1 H, m), 3.18 (2 H, t, J = 6.3 Hz), 3.47-3.52 (3 H, m), 4.18-4.28 (2 H, m), 5.20 (1 H, d, J = 15.1 Hz), 5.80 (1 H, d, J = 15.1 Hz), 7.32 (1 H, s), 7.74 (1 H, s)

MS (SIMS) : 470 ($M^+ + 1$)

実施例21

(1S, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-(3-エトキシカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾリウム-6-イル) メチル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩)

精製にコスモシル40C18を用いた以外は、実施例1と同様にして、(1S, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-アリルオキシカルボニルオキシエチル]-2-ヒドロキシメチル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸アリルエステル 102.7 mg および3-エトキシカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 110 mg を用いて表題の化合物 3.6 mgを得た。

NMR (D_2O) δ (\underline{HOD} = 4.80 ppm) : 1.13 (3 H, d, J = 7.4 Hz), 1

. 29 (3 H, d, $J = 5.0$ Hz), 1.45 (3 H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.08 (1 H, m), 3.51 (1 H, dd, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz), 4.20-4.30 (2 H, m), 4.53 (2 H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.29 (1 H, d, $J = 14.8$ Hz), 5.84 (1 H, d, $J = 14.8$ Hz), 7.89 (1 H, s), 8.56 (1 H, s), 9.74 (1 H, s)

実施例 2 2

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [3 - (メタンスルホニルアミノ) メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル] メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

脱保護反応のトラップ剤としてアニリンを用い、精製にコスモシール 40 C18 を用いた以外は、実施例 1 と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 162 mg および 3 - (メタンスルホニルアミノ) メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 205 mg を用いて表題の化合物 2.5 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD} = 4.80$ ppm) : 1.11 (3 H, d, $J = 7.4$ Hz), 1.29 (3 H, d, $J = 5.0$ Hz), 3.10 (1 H, m), 3.20 (3 H, s), 3.52 (1 H, dd, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 2.9$ Hz), 4.21-4.29 (2 H, m), 4.66 (2 H, s), 5.30 (1 H, d, $J = 14.9$ Hz), 5.76 (1 H, d, $J = 14.9$ Hz), 7.58 (1 H, s), 7.82 (1 H, s), 9.44 (1 H, s)

実施例 2 3

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [3 - [(N, N - ジメチルアミノスルホニル) アミノ] メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル] メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

脱保護反応のトラップ剤としてアニリンを用い、精製にコスモシール40 C18を用いた以外は、実施例1と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 113 mg および 3 - [(N, N - ジメチルアミノスルホニル) アミノ] メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 165 mg を用いて表題の化合物 4.9 mg を得た。

NMR (D_2O) δ (HOD = 4.80 ppm) : 1.08 (3 H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.25 (3 H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.75 (6 H, s), 3.06 (1 H, m), 3.48 (1 H, dd, $J_1 = 5.8$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz), 4.56 (2 H, s), 5.27 (1 H, d, $J = 14.7$ Hz), 5.74 (1 H, d, $J = 14.7$ Hz), 7.54 (1 H, s), 7.80 (1 H, s), 9.41 (1 H, s)

実施例 24

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [3 - (N - 2 - ヒドロキシエチル) カルバモイルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル] メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

実施例1と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 93 mg および 3 - (N - 2 - ヒドロキシエチル) カルバモイルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 80 mg を用いて表題の化合物 15 mg を得た。

NMR (D_2O) δ (HOD = 4.82 ppm) : 1.11 (3 H, d), 1.29 (3 H, d), 3.05 (1 H, m), 3.49 (1 H, dd), 3.58 (2 H, t), 3.77 (2 H, t), 4.19-4.27 (2 H, m), 5.25 (1 H, d), 5.83 (1 H, d), 7.82 (1 H, s), 8.33 (1 H, s), 9.75 (1 H, s)

実施例 2 5

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (3 - フェニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル) メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

実施例 1 と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリル オキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 104 mg および 3 - フェニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 86 mg を用いて表題の化合物 16.2 mg を得た。

NMR (D_2O) δ (\underline{HOD} = 4.82 ppm) : 1.11 (3 H, d), 1.27 (3 H, d), 3.04 (1 H, m), 3.48 (1 H, dd), 4.17-4.24 (2 H, m), 5.17 (1 H, d), 5.83 (1 H, d), 7.56 (1 H, s), 7.62 (3 H, m), 7.72 (2 H, m), 7.80 (1 H, s), 9.54 (1 H, s)

実施例 2 6

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (2 - ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル) メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

実施例 1 と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリル オキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 103 mg および 2 - ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 87 mg を用いて表題の化合物 3.3 mg を得た。

NMR (D_2O) δ (\underline{HOD} = 4.80 ppm) : 1.09 (3 H, d, J = 7.2 Hz), 1.26 (3 H, d, J = 6.5 Hz), 3.04 (1 H, m), 3.48 (1 H, m), 4.17-4.25 (1 H, m), 4.80 (2 H, s), 5.17 (1 H, d, J = 14.6 Hz), 5.78 (1 H, d), 7.69 (1

H, s), 7.90 (1 H, s), 9.30 (1 H, s)

MS (SIMS) : 377 ($M^+ + 1$)

実施例 27

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [2 - (N, N - ジメチルアミノスルホニル) アミノメチル - 3 - メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル] メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

実施例 1 と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 113.7 mg および 2 - [(N, N - ジメチルアミノスルホニル) アミノ] メチル - 3 - メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 128 mg を用いて表題の化合物 11.1 mg を得た。

NMR (D_2O) δ (HOD = 4.80 ppm) : 1.10 (3 H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.25 (3 H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.48 (3 H, s), 2.79 (6 H, s), 3.02 (1 H, m), 3.47 (1 H, dd, $J_1 = 5.8$ Hz, $J_2 = 2.9$ Hz), 4.14-4.28 (2 H, m), 4.43 (2 H, s), 5.16 (1 H, d, $J = 15.4$ Hz), 5.80 (1 H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.70 (1 H, s), 9.35 (1 H, s)

実施例 28

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [(2 - (アミノスルホニル) アミノ) メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル) メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

精製にコスモシール 40 C18 を用いた以外は、実施例 1 と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン

酸アリルエステル 89.0 mg および 2-(アミノスルホニル)アミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 70 mg を用いて表題の化合物 7.5 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD} = 4.80 \text{ ppm}$) : 1.09 (3 H, d, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 1.26 (3 H, d, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 3.00-3.06 (1 H, m), 3.46-3.49 (1 H, m), 4.16-4.25 (2 H, m), 4.47 (2 H, s), 5.17 (1 H, d, $J = 14.8 \text{ Hz}$), 5.75 (1 H, d, $J = 15.0 \text{ Hz}$), 7.68 (1 H, s), 7.93 (1 H, s)

MS (SIMS) : 456 (M^+)

実施例 29

(1S, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (2 - アセトキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾリウム-6-イル)メチル-1 - メチル-1 - カルバペン-2 - エム-3 - カルボキシレート (分子内塩)

実施例 1 と同様にして、(1S, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル-1 - メチル-1 - カルバペン-2 - エム-3 - カルボン酸アリルエステル 120 mg および 2 - アセトキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 97 mg を用いて表題の化合物 17.9 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD} = 4.80 \text{ ppm}$) : 1.09 (3 H, d, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 1.26 (3 H, d, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 2.15 (3 H, s), 3.01-3.07 (1 H, m), 3.46-3.49 (1 H, m), 4.17-4.25 (2 H, m), 5.18 (1 H, d, $J = 14.9 \text{ Hz}$), 5.30 (2 H, s), 5.72 (1 H, d, $J = 14.9 \text{ Hz}$), 7.70 (1 H, s), 8.04 (1 H, s)

実施例 30

(1S, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [5 - (アミノスルホニル)アミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾリウム-6-イル]メチル-1 - メチル-1 - カルバペン-2 - エム-3 - カルボキシレート

(分子内塩)

精製に逆相HPLC (コスモシール 5C18-MS) を用いた以外は、実施例1と同様にして、(1S, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 92.8 mg および 5 - (アミノスルホニル) アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 295 mg を用いて表題の化合物 3.4 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD} = 4.80 \text{ ppm}$) : 1.14 (3 H, d, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 1.25 (3 H, d, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 2.95 (1 H, m), 3.47 (1 H, dd, $J_1 = 6.0 \text{ Hz}$, $J_2 = 3.1 \text{ Hz}$), 4.10-4.27 (2 H, m), 4.85 (2 H, s), 5.16 (1 H, d, $J = 15.7 \text{ Hz}$), 6.01 (1 H, d, $J = 15.7 \text{ Hz}$), 7.60 (1 H, d, $J = 4.3 \text{ Hz}$), 7.77 (1 H, s), 8.06 (1 H, d, $J = 4.3 \text{ Hz}$)

実施例 3 1

(1S, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (5 - ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾリウム - 6 - イル) メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

精製にコスモシール 40C18 を用いた以外は、実施例1と同様にして、(1S, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 109.8 mg および 5 - ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 231.7 mg を用いて表題の化合物 3.2 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD} = 4.75 \text{ ppm}$) : 1.08 (3 H, d, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.21 (3 H, d, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 2.90 (1 H, m), 3.42 (1 H, m), 4.08-4.20 (2 H, m), 5.10 (2 H, s), 5.11 (1 H, d, $J = 15.5 \text{ Hz}$), 5.89 (1 H, d, $J = 15.5 \text{ Hz}$), 7.53 (1 H, d, $J = 4.1 \text{ Hz}$), 7.69 (1 H, s), 8.01 (1 H, d, $J = 4.1 \text{ Hz}$)

実施例 3 2

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (3 - アミノイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル) メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

脱保護反応のトラップ剤としてアニリンを用い、精製にコスモシール40 C18を用いた以外は、実施例1と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 105.5 mg および 3 - アリルオキシカルボニルアミノイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 97 mgを用いて表題の化合物 (イミン型との平衡混合物) 1.2 mgを得た。

NMR (D_2O) δ (HOD = 4.80 ppm) : 1.04 (1.2 H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.10 (1.8 H, d, $J = 7.4$ Hz), 1.25 (1.2 H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.26 (1.8 H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.86-3.08 (1 H, m), 3.45-3.50 (1 H, m), 3.74 (0.8 H, s), 4.12-4.28 (2 H, m), 4.93 (0.4 H, d, $J = 15.1$ Hz), 5.19 (0.6 H, d, $J = 15.1$ Hz), 5.49 (0.4 H, d, $J = 15.1$ Hz), 5.78 (0.6 H, d, $J = 15.1$ Hz), 6.32 (0.6 H, s), 7.66 (0.6 H, s), 7.68 (0.4 H, s), 8.17 (0.4 H, s), 9.27 (0.6 H, s)

実施例 3 3

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [3 - [(アミノスルホニル) アミノオキシ] メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル] メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

精製にコスモシール40 C18を用いた以外は、実施例1と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン

酸アリルエステル 97.7 mg および 3- [(アミノスルホニル) アミノオキシ] メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 101.3 mg を用いて表題の化合物 1.3 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($\underline{H}OD = 4.75 \text{ ppm}$) : 1.06 (3 H, d, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 1.21 (3 H, d, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 2.99 (1 H, m), 3.44 (1 H, m), 4.13-4.21 (2 H, m), 5.14 (2 H, s), 5.17 (1 H, d, $J = 15.0 \text{ Hz}$), 5.73 (1 H, d, $J = 15.0 \text{ Hz}$), 7.61 (1 H, s), 7.72 (1 H, s), 9.44 (1 H, s)

実施例 34

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1-ヒドロキシエチル] - 2 - [3- (N-アミノスルホニル-N-メチルアミノ) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾリウム-6-イル] メチル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩)

精製にコスモシール40C18を用いた以外は、実施例1と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1-アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2-ヒドロキシメチル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸アリルエステル 83.1 mg および 3- (N-アミノスルホニル-N-メチルアミノ) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 90.1 mg を用いて表題の化合物 6.9 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($\underline{H}OD = 4.80 \text{ ppm}$) : 1.08 (3 H, d, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.26 (3 H, d, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 2.78 (3 H, s), 3.07 (1 H, m), 3.49 (1 H, dd, $J_1 = 5.6 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.5 \text{ Hz}$), 4.19-4.29 (2 H, m), 4.53 (1 H, d, $J = 15.8 \text{ Hz}$), 4.59 (1 H, d, $J = 15.8 \text{ Hz}$), 5.27 (1 H, d, $J = 15.0 \text{ Hz}$), 5.70 (1 H, d, $J = 15.0 \text{ Hz}$), 7.60 (1 H, s), 7.77 (1 H, s)

実施例 35

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1-ヒドロキシエチル] - 2 - (2,

3-プロパノイミダゾ [5, 1-b] チアゾリウム-6-イル) メチル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩)

精製にコスモシール40C18を用いた以外は、実施例1と同様にして、(1S, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1-アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2-ヒドロキシメチル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸アリルエステル 122.7 mg および2, 3-プロパノイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 82.8 mg を用いて表題の化合物 16.7 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($HOD = 4.75$ ppm) : 1.05 (3 H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.21 (3 H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.60 (2 H, m), 2.88 (4 H, m), 2.98 (1 H, m), 3.42 (1 H, dd, $J_1 = 6.1$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz), 4.11-4.20 (2 H, m), 5.09 (1 H, d, $J = 15.1$ Hz), 5.71 (1 H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.60 (1 H, s)

実施例36

(1S, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1-ヒドロキシエチル] - 2 - [3-(1-ヒドロキシエチル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾリウム-6-イル) メチル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩)]

精製にコスモシール40C18を用いた以外は、実施例1と同様にして、(1S, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1-アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2-ヒドロキシメチル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸アリルエステル 155 mg および3-(1-ヒドロキシエチル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール 107 mg を用いて表題の化合物 40.0 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($HOD = 4.80$ ppm) : 1.09 (3 H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.24 (3 H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.65 (3 H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.01-3.06 (1 H, m), 3.44-3.47 (1 H, m), 4.15-4.23 (2 H, m), 5.11-5.22 (2 H, m), 5.78 (1 H, d, $J = 14.9$ Hz), 7.41 (1 H, s), 7.74 (1 H, s), 9.46 (1 H, s)

実施例 37

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [3 -
[N - (N - メチルアミノスルホニル) - N - メチルアミノ] メチルイミダゾ
[5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル] メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン
- 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

脱アリル化反応のトラップ剤としてアニリンを用い、精製にコスモシール40C18-PREPを用いた以外は、実施例1と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 80.0 mgおよび3 - [N - (N - アリルオキシカルボニル - N - メチルアミノ) スルホニル - N - メチルアミノ] メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 92.0 mgを用いて表題の化合物 10.7 mgを得た。

NMR (D₂O) δ (HOD = 4.80 ppm) : 1.08 (3 H, d, J = 7.1 Hz), 1.27 (3 H, d, J = 6.3 Hz), 2.70 (3 H, s), 2.82 (3 H, s), 3.04-3.07 (1 H, m), 3.49 (1 H, q, J = 3.0 Hz), 3.52-3.68 (1 H, m), 4.19-4.27 (2 H, m), 4.66 (1 H, d, J = 15.9 Hz), 4.74 (1 H, d, J = 15.9 Hz), 5.28 (1 H, d, J = 14.8 Hz), 5.72 (1 H, d, J = 14.8 Hz), 7.62 (1 H, s), 7.79 (1 H, s), 9.28 (0.5 H, s, partially exchanged with D)

実施例 38

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [3 -
(N - メチルアミノ) スルホニルアミノメチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリ
ウム - 6 - イル] メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボ
キシレート (分子内塩)

脱アリル化反応のトラップ剤としてN-メチルアニリンを用い、精製にコスモシール40C18-PREPを用いた以外は、実施例1と同様にして、(1 S, 5 R,

6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 129.9 mg および 3 - [(N - アリルオキシカルボニル - N - メチルアミノ) スルホニルアミノ] メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 158 mg を用いて表題の化合物 31.2 mg を得た。

NMR (D_2O) δ (\underline{HOD} = 4.80 ppm) : 1.08 (3 H, d, J = 7.4 Hz), 1.26 (3 H, d, J = 6.4 Hz), 2.61 (3 H, s), 3.00-3.11 (1 H, m), 3.48 (1 H, q, J = 3.0 Hz), 4.18-4.28 (2 H, m), 4.50 (2 H, s), 5.26 (1 H, d, J = 14.8 Hz), 5.75 (1 H, d, J = 14.8 Hz), 7.53 (1 H, s), 7.79 (1 H, s), 9.42 (0.5 H, s, partially exchanged with D)

実施例 39

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (3 - ジフルオロメチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル) メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

実施例 1 と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 97 mg および 3 - ジフルオロメチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 70 mg を用いて表題の化合物 7.9 mg を得た。

NMR (D_2O) δ (\underline{HOD} = 4.82 ppm) : 1.12 (3 H, d), 1.28 (3 H, d), 3.05 (1 H, m), 3.50 (1 H, dd), 4.18-4.29 (2 H, m), 5.22 (1 H, d), 5.87 (1 H, d), 7.19 (1 H, t), 7.85 (1 H, s), 8.10 (1 H, s), 9.67 (1 H, s)

実施例 40

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [3 - (ヒドロキシイミノ) メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル]

メチル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩)

実施例1と同様にして、(1S, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-アリルオキシカルボニルオキシエチル]-2-ヒドロキシメチル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸アリルエステル 102 mg および3-(ヒドロキシイミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 70 mgを用いて表題の化合物 2.3 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($\underline{H}OD = 4.80 \text{ ppm}$) : 1.12 (3 H, d), 1.28 (3 H, d), 3.06 (1 H, m), 3.50 (1 H, dd), 4.18-4.30 (2 H, m), 5.25 (1 H, d), 5.81 (1 H, d), 7.84 (1 H, s), 7.88 (1 H, s), 8.40 (1 H, s), 9.81 (1 H, s)

実施例41

(1S, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-(3-ホルミルイミダゾ[5, 1-b]チアゾリウム-6-イル)メチル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩)

実施例1と同様にして、(1S, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-アリルオキシカルボニルオキシエチル]-2-ヒドロキシメチル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸アリルエステル 93 mg および3-ホルミルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 58 mg を用いて表題の化合物 3.2 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($\underline{H}OD = 4.82 \text{ ppm}$) : 1.12 (3 H, d), 1.29 (3 H, d), 3.04 (1 H, m), 3.50 (1 H, dd), 4.19-4.30 (2 H, m), 5.27 (1 H, d), 5.88 (1 H, d), 7.92 (1 H, s), 8.90 (1 H, s), 9.88 (1 H, s), 9.97 (1 H, s)

実施例42

(1S, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-(3-N-メチルアミノイミダゾ[5, 1-b]チアゾリウム-6-イル)メチル-1

—メチル—1—カルバペン—2—エム—3—カルボキシレート (分子内塩)

脱アリル化反応のトラップ剤としてN—メチルアニリンを用い、精製にコスモシール40C18—PREPとセファデックスLH—20を用いた以外は、実施例1と同様にして、(1S, 5R, 6S)—6—[(1R)—1—アリルオキシカルボニルオキシエチル]—2—ヒドロキシメチル—1—メチル—1—カルバペン—2—エム—3—カルボン酸アリルエステル 103 mg および3—(N—アリルオキシカルボニル—N—メチルアミノ) イミダゾ [5, 1—b] チアゾール 94 mg を用いて表題の化合物 5.1 mg を得た。

NMR (D_2O) δ (\underline{HOD} = 4.80 ppm) : 1.06 (3 H, d, J = 11.6 Hz), 1.23 (3 H, d, J = 6.5 Hz), 2.59 (2 x 1/3 H, s), 2.66 (3 x 1/3 H, s), 2.91 (3 x 2/3 H, s), 2.97-3.07 (1 H, m), 3.47 (1 H, q, J = 3.0 Hz), 4.12-4.28 (2 H, m), 5.19 (1 H, d, J = 14.9 Hz), 5.77 (1 H, d, J = 14.9 Hz), 6.08 (1 x 2/3 H, s), 7.67 (1 H, s), 9.26 (0.8 H, s, partially exchanged with D)

実施例43

(1S, 5R, 6S)—6—[(1R)—1—ヒドロキシエチル]—2—[2—(ホルミルアミノ)メチルイミダゾ [5, 1—b] チアゾリウム—6—イル]メチル—1—メチル—1—カルバペン—2—エム—3—カルボキシレート (分子内塩)

精製にコスモシール40C18を用いた以外は、実施例1と同様にして、(1S, 5R, 6S)—6—[(1R)—1—アリルオキシカルボニルオキシエチル]—2—ヒドロキシメチル—1—メチル—1—カルバペン—2—エム—3—カルボン酸アリルエステル 97.2 mg および2—(ホルミルアミノ)メチルイミダゾ [5, 1—b] チアゾール 73.0 mg を用いて表題の化合物 5.4 mg を得た。

NMR (D_2O) δ (\underline{HOD} = 4.75 ppm) : 1.04 (3 H, d, J = 7.4 Hz),

1.21 (2 H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.99 (1 H, m), 3.43 (1 H, dd, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz), 4.12-4.21 (2 H, m), 4.56 (2 H, s), 5.13 (1 H, d, $J = 15.0$ Hz), 5.70 (1 H, d, $J = 15.0$ Hz), 7.63 (1 H, s), 7.86 (1 H, s), 8.16 (1 H, s), 9.26 (1 H, s)

実施例 4 4

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [3 - (N - アリル - N - メチルアミノ) メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル] メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

脱保護反応のトラップ剤としてアニリンを用い、精製にコスモシール 40 C18 を用いた以外は、実施例 1 と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 80.5 mg および 3 - (N - アリルオキシカルボニル - N - メチルアミノ) メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 73.6 mg を用いて表題の化合物 2.9 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($HOD = 4.80$ ppm) : 1.09 (3 H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.26 (3 H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.40 (3 H, s), 3.04 (1 H, m), 3.29 (2 H, m), 3.48 (1 H, dd, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz), 4.00 (2 H, s), 4.18-4.27 (2 H, m), 5.20 (1 H, d, $J = 14.9$ Hz), 5.34 (2 H, m), 5.78 (1 H, d, $J = 14.9$ Hz), 5.90 (1 H, m), 7.55 (1 H, s), 7.76 (1 H, s)

実施例 4 5

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [7 - (アミノスルホニル) アミノメチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル] メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

精製にコスモシール40C18を用いた以外は、実施例1と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 79.5 mg および 7 - (アミノスルホニル) アミノメチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 136 mg を用いて表題の化合物 1.3 mg を得た。

NMR (D_2O) δ (\underline{HOD} = 4.80 ppm) : 1.13 (3 H, d, J = 7.2 Hz), 1.26 (3 H, d, J = 6.5 Hz), 2.93 (1 H, m), 3.49 (1 H, dd, J_1 = 5.9 Hz, J_2 = 2.8 Hz), 4.16-4.28 (2 H, m), 4.51 (2 H, s), 5.19 (1 H, d, J = 15.6 Hz), 5.91 (1 H, d, J = 15.6 Hz), 7.56 (1 H, d, J = 4.2 Hz), 7.92 (1 H, d, J = 4.2 Hz)

実施例 4 6

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [5 - [(R) - 1 - (ホルミルアミノ) エチル] イミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル] メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

精製にコスモシール40C18を用いた以外は、実施例1と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 102.2 mg および 5 - [(R) - 1 - (ホルミルアミノ) エチル] イミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 292.4 mg を用いて表題の化合物 4.2 mg を得た。

NMR (D_2O) δ (\underline{HOD} = 4.75 ppm) : 1.15 (3 H, d, J = 7.4 Hz), 1.21 (3 H, d, J = 6.3 Hz), 1.60 (2 H, d, J = 7.4 Hz), 2.92 (1 H, m), 3.45 (1 H, dd, J_1 = 6.0 Hz, J_2 = 2.9 Hz), 4.07-4.20 (2 H, m), 5.08 (1 H, d, J = 15.5 Hz), 5.47 (1 H, q, J = 7.4 Hz), 6.15 (1 H, d, J = 15.5 Hz), 7

. 56 (1 H, d, $J = 4.3$ Hz), 7.93 (1 H, d, $J = 4.3$ Hz), 8.08 (1 H, s)

実施例 47

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (5 -
メチルチオイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル) メチル - 1 - メチ
ル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

脱保護反応のトラップ剤として N-メチルアニリンを用い、精製にコスモシール 40 C18 を用いた以外は、実施例 1 と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 -
[(1 R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチ
ル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 7
2.2 mg および 5-メチルチオイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 82 mg を用いて
表題の化合物 1.9 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($HOD = 4.80$ ppm) : 1.20 (3 H, d, $J = 7.4$ Hz), 1.
26 (3 H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.52 (3 H, s), 2.94 (1 H, s), 3.50 (1 H, dd, J
1 = 6.1 Hz, $J_2 = 3.0$ Hz), 4.14 (1 H, dd, $J_1 = 10.2$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz), 4.2
3 (1 H, m), 5.19 (1 H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.03 (1 H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.68
(1 H, d, $J = 4.3$ Hz), 7.91 (1 H, s), 8.10 (1 H, d, $J = 4.3$ Hz)

実施例 48

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (2,
3 - ジヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル) メチ
ル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

脱保護反応のトラップ剤として N-メチルアニリンを用い、精製にコスモシール 40 C18 を用いた以外は、実施例 1 と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 -
[(1 R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチ
ル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 1
17 mg および 2, 3 - ジヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 8

8 mg を用いて表題の化合物 3.0 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($\underline{H}OD = 4.80$ ppm) : 1.11 (3 H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.26 (3 H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.02-3.08 (1 H, m), 3.48 (1 H, dd, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz), 4.18-4.22 (2 H, m), 4.85 (2 H, s), 4.88 (2 H, s), 5.18 (1 H, d, $J = 14.8$ Hz), 5.79 (1 H, d, $J = 14.8$ Hz), 7.74 (1 H, s)

実施例 49

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (2, 5 - ジヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル) メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

脱保護反応のトラップ剤として N - メチルアニリンを用い、精製にコスモシール 40 C18 を用いた以外は、実施例 1 と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 84.3 mg および 2, 5 - ジヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 209.0 mg を用いて表題の化合物 2.7 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($\underline{H}OD = 4.75$ ppm) : 1.09 (3 H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.21 (3 H, d, $J = 6.5$ Hz), 2.90 (1 H, m), 3.42 (1 H, m), 4.10-4.20 (2 H, m), 4.92 (2 H, s), 5.17 (2 H, s), 5.19 (1 H, d, $J = 15.7$ Hz), 5.97 (1 H, d, $J = 15.7$ Hz), 7.54 (1 H, s), 7.77 (1 H, s)

実施例 50

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (3 - カルボキシメチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル) メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

脱保護反応のトラップ剤として N - メチルアニリンを用い、精製にコスモシール 40 C18 を用いた以外は、実施例 1 と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 -

〔(1R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル〕 - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 98.8 mg および 3 - アリルオキシカルボニルメチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 97.9 mg を用いて表題の化合物 1.8 mg を得た。

NMR (D_2O) δ (\underline{HOD} = 4.75 ppm) : 1.04 (3 H, d, J = 7.4 Hz), 1.21 (3 H, d, J = 6.3 Hz), 2.96 (1 H, m), 3.44 (1 H, m), 3.81 (2 H, s), 4.12-4.18 (2 H, m), 5.15 (1 H, d, J = 15.0 Hz), 5.76 (1 H, d, J = 15.0 Hz), 7.23 (1 H, s), 7.67 (1 H, s), 9.31 (1 H, s)

実施例 5 1

(1S, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [3 - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル] メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

脱保護反応のトラップ剤として N - メチルアニリンを用い、精製にコスモシール 40 C18 を用いた以外は、実施例 1 と同様にして、(1S, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 92.0 mg および 3 - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 76.1 mg を用いて表題の化合物 6.2 mg を得た。

NMR (D_2O) δ (\underline{HOD} = 4.75 ppm) : 1.02 (3 H, d, J = 7.4 Hz), 1.18 (3 H, d, J = 7.0 Hz), 2.89 (1 H, m), 3.17 (2 H, m), 3.41 (1 H, m), 4.10-4.18 (2 H, m), 4.85 (1 H, d, J = 14.9 Hz), 5.47 (1 H, d, J = 14.9 Hz), 6.83 (1 H, s), 7.29 (1 H, s), 8.00 (1 H, s)

実施例 5 2

(1S, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [3 -

(N-メトキシカルボニルアミノ) スルホニルアミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾリウム-6-イル] メチル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩)

脱保護反応のトラップ剤としてN-メチルアニリンを用い、精製にコスモシール40C18を用いた以外は、実施例1と同様にして、(1S, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-アリルオキシカルボニルオキシエチル]-2-ヒドロキシメチル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸アリルエステル 84.1 mg および3-(N-メトキシカルボニルアミノ) スルホニルアミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 90.5 mg を用いて表題の化合物 1.7 mg を得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.75 ppm) : 1.06 (3 H, d, J = 7.2 Hz), 1.21 (3 H, d, J = 6.3 Hz), 3.18 (1 H, m), 3.43 (1 H, m), 3.53 (3 H, s), 4.14-4.22 (2 H, m), 4.48 (2 H, s), 5.18 (1 H, d, J = 14.7 Hz), 5.77 (1 H, d, J = 14.7 Hz), 7.47 (1 H, s), 7.73 (1 H, s), 9.40 (1 H, s)

実施例53

(1S, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[3-(N-ホルミル-N-メチルアミノ) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾリウム-6-イル] メチル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩)

精製にコスモシール40C18を用いた以外は、実施例1と同様にして、(1S, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-アリルオキシカルボニルオキシエチル]-2-ヒドロキシメチル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸アリルエステル 119 mg および3-(N-ホルミル-N-メチルアミノ) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 87 mgを用いて表題の化合物 5.7 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($HOD = 4.80$ ppm) : 1.10 (3 H, m), 1.27 (3 H, m), 2.88 (0.9 H, s), 3.03 (2.1 H, s), 3.06 (0.3 H, m), 3.21 (0.7 H, m), 3.48 (1 H, m), 4.12-4.30 (2 H, m), 4.81 (1.4 H, s), 4.87 (0.6 H, s), 5.21 (1 H, m), 5.77 (1 H, m), 7.59 (1 H, s), 7.76 (0.7 H, s), 7.80 (0.3 H, s), 8.17 (0.7 H, s), 8.37 (0.3 H, s), 9.20 (0.7 H, s), 9.39 (0.3 H, s).

実施例 5 4

(5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [3 - (アミノスルホニル) アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾリウム-6-イル] メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩)

実施例 1 と同様にして、(5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸アリルエステル 88 mg および 3 - (アミノスルホニル) アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 87 mg を用いて表題の化合物 14.2 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($HOD = 4.82$ ppm) : 1.26 (3 H, d), 2.86 (2 H, m), 3.41 (1 H, dd), 4.15-4.30 (2 H, m), 4.57 (2 H, s), 5.43 (1 H, d), 5.64 (1 H, d), 7.54 (1 H, s), 7.77 (1 H, s), 9.40 (1 H, s)

実施例 5 5

(1S, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [3 - [N-アミノスルホニル-N-(2-ヒドロキシエチル) アミノ] メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾリウム-6-イル] メチル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩)

精製にコスモシール 40 C18 を用いた以外は、実施例 1 と同様にして、(1S, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン

酸アリルエステル 83.9 mgおよび3-[N-アミノスルホニル-N-(2-ヒドロキシエチル) アミノ] メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 75 mgを用いて表題の化合物 2.1 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD} = 4.80 \text{ ppm}$) : 1.07 (3 H, d, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.26 (3 H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 3.07 (1 H, m), 3.35 (2 H, m), 3.49 (1 H, dd, $J_1 = 5.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 3.3 \text{ Hz}$), 3.61 (2 H, m), 4.20-4.30 (2 H, m), 4.69 (2 H, m), 5.28 (1 H, d, $J = 14.5 \text{ Hz}$), 5.68 (1 H, d, $J = 14.5 \text{ Hz}$), 7.58 (1 H, s), 7.76 (1 H, s), 9.36 (1 H, s)

実施例 56

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [3 - [N - アミノスルホニル - N - [2 - (アミノスルホニル) オキシエチル] アミノ] メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル] メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

精製にコスモシール40C18を用いた以外は、実施例1と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 73 mgおよび3-[N-アミノスルホニル-N-[2-(アミノスルホニル) オキシエチル] アミノ] メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 83 mgを用いて表題の化合物 5.4 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD} = 4.80 \text{ ppm}$) : 1.11 (3 H, d, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 1.26 (3 H, d, $J = 6.1 \text{ Hz}$), 3.10 (1 H, m), 3.45-3.60 (3 H, m), 4.10-4.30 (4 H, m), 4.62 (1 H, d, $J = 15.3 \text{ Hz}$), 4.71 (1 H, d, $J = 15.3 \text{ Hz}$), 5.23 (1 H, d, $J = 15.0 \text{ Hz}$), 5.75 (1 H, d, $J = 15.0 \text{ Hz}$), 7.62 (1 H, s), 7.76 (1 H, s), 9.28 (1 H, s)

実施例 57

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (2, 3 - ジカルバモイルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル) メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

(2) の工程の溶媒として1, 3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノンを用い、脱保護反応のトラップ剤としてN - メチルアニリンを用い、精製にコスモシル 40 C18を用いた以外は、実施例1と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 97 mg および2, 3 - ジカルバモイルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 84 mg を用いて表題の化合物 7.0 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($HOD = 4.80$ ppm) : 1.15 (3 H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.30 (3 H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.06-3.13 (1 H, m), 3.49-3.52 (1 H, m), 4.20-4.30 (2 H, m), 5.22 (1 H, d, $J = 14.9$ Hz), 5.79 (1 H, d, $J = 14.9$ Hz), 7.86 (1 H, s), 9.45 (1 H, s)

実施例58

(5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (イミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル) メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

実施例1と同様にして、(5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 43 mg およびイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 31 mgを用いて表題の化合物 5.1 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($HOD = 4.82$ ppm) : 1.26 (3 H, d), 2.85 (2 H, m), 3.41 (1 H, dd), 4.15-4.28 (2 H, m), 5.38 (1 H, d), 5.63 (1 H, d), 7.55 (1 H, d), 7.72 (1 H, s), 7.94 (1 H, d), 9.35 (1 H, s)

実施例 59

(5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (5 - ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾリウム - 6 - イル) メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

実施例 1 と同様に、(5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 43 mg および 5 - ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 96 mg を用いて表題の化合物 3.3 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD} = 4.82 \text{ ppm}$) : 1.26 (3 H, d), 2.80 (2 H, m), 3.39 (1 H, dd), 4.12-4.25 (2 H, m), 5.18 (2 H, s), 5.42 (1 H, d), 5.74 (1 H, d), 7.60 (1 H, d), 7.75 (1 H, s), 8.07 (1 H, d)

実施例 60

(1S, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (3 - メトキシカルボニルアミノイミダゾ [5, 1-b] チアゾリウム - 6 - イル) メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

脱アリル化反応のトラップ剤として N - メチルアニリンを用い、精製にコスモシール 40C18 - PREP を用いた以外は、実施例 1 と同様に、(1S, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 107.1 mg および 3 - メトキシカルボニルアミノイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 75.1 mg を用いて表題の化合物 23.4 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD} = 4.80 \text{ ppm}$) : 1.09 (3 H, d, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 1.26 (3 H, d, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 2.99-3.10 (1 H, m), 3.48 (1 H, q, $J = 3.0 \text{ Hz}$), 4.18-4.27 (2 H, m), 5.21 (1 H, d, $J = 15.0 \text{ Hz}$), 5.78 (1 H, d, $J = 15.0$

Hz), 7.33 (1 H, s), 7.77 (1 H, s), 9.38 (1 H, s)

MS (FAB+) : 421 (M^+)

実施例 61

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (3 - アセチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル) メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

実施例 1 と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 104 mg および 3 - アセチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 95 mg を用いて表題の化合物 15.7 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($HOD = 4.82$ ppm) : 1.14 (3 H, d), 1.30 (3 H, d), 2.72 (3 H, s), 3.05 (1 H, m), 3.51 (1 H, dd), 4.20-4.30 (2 H, m), 5.28 (1 H, d), 5.87 (1 H, d), 7.89 (1 H, s), 8.83 (1 H, s), 9.95 (1 H, s)

実施例 62

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (3 - メトキシメチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル) メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

実施例 1 と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 76 mg および 3 - メトキシメチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 53 mg を用いて表題の化合物 8.4 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($HOD = 4.82$ ppm) : 1.13 (3 H, d), 1.31 (3 H, d), 3.08 (1 H, m), 3.47 (3 H, s), 3.52 (1 H, dd), 4.20-4.33 (2 H, m), 4.

82 (2 H, s), 5.26 (1 H, d), 5.85 (1 H, d), 7.63 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 9.48 (1 H, s)

実施例63

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (3 - ヒドロキシメチル - 2 - メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル) メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

脱保護反応のトラップ剤としてN-メチルアニリン、精製にコスモシール40C18を用いた以外は、実施例1と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 120 mg および3-ヒドロキシメチル - 2 - メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 83 mg を用いて表題の化合物 12.0 mgを得た。

NMR (D₂O) δ (HOD = 4.80 ppm) : 1.09 (3 H, d, J = 7.3 Hz), 1.25 (3 H, d, J = 6.3 Hz), 2.46 (3 H, s), 3.01-3.06 (1 H, m), 3.45-3.48 (1 H, m), 4.16-4.24 (2 H, m), 4.85 (2 H, s), 5.16 (1 H, d, J = 15.0 Hz), 5.76 (1 H, d, J = 15.0 Hz), 7.66 (1 H, s), 9.33 (1 H, s)

実施例64

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (3 - オギザモイルメチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル) メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

精製にコスモシール40C18を用いた以外は、実施例1と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 114.2 mg および3-オギザモイルメチルイミダゾ [5, 1 -

b) チアゾール 105 mg を用いて表題の化合物 7.7 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD} = 4.80 \text{ ppm}$) : 1.07 (3 H, d, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.26 (3 H, d, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 3.04 (1 H, m), 3.48 (1 H, dd, $J_1 = 6.0 \text{ Hz}$, $J_2 = 3.0 \text{ Hz}$), 4.08-4.28 (2 H, m), 4.75 (2 H, s), 5.23 (1 H, d, $J = 14.6 \text{ Hz}$), 5.72 (1 H, d, $J = 14.6 \text{ Hz}$), 7.51 (1 H, s), 7.76 (1 H, s), 9.34 (1 H, s)

実施例 65

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [3 - (ホルミルアミノ) メチル - 2 - メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル] メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

脱保護反応のトラップ剤として N - メチルアニリン、精製にコスモシール 40 C18 を用いた以外は、実施例 1 と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 102 mg および 3 - (ホルミルアミノ) メチル - 2 - メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 82 mg を用いて表題の化合物 18.0 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD} = 4.80 \text{ ppm}$) : 1.08 (3 H, d, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 1.25 (3 H, d, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 2.49 (3 H, s), 3.00-3.06 (1 H, m), 3.46-3.48 (1 H, m), 4.16-4.23 (2 H, m), 4.65 (2 H, s), 5.17 (1 H, d, $J = 15.0 \text{ Hz}$), 5.73 (1 H, d, $J = 15.0 \text{ Hz}$), 7.66 (1 H, s), 8.16 (1 H, s), 9.22 (1 H, s)

実施例 66

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [3 - (ヒドロキシアセトアミド) メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル] メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート

(分子内塩)

精製にコスモシール40C18を用いた以外は、実施例1と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 93.6 mg および 3 - (ヒドロキシアセトアミド) メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 85 mg を用いて表題の化合物 3.1 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD} = 4.80 \text{ ppm}$) : 1.09 (3 H, d, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.25 (3 H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 3.05 (1 H, m), 3.48 (1 H, dd, $J_1 = 5.9 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.9 \text{ Hz}$), 4.12 (2 H, s), 4.18-4.28 (2 H, m), 4.70 (2 H, s), 5.20 (1 H, d, $J = 14.9 \text{ Hz}$), 5.76 (1 H, d, $J = 14.9 \text{ Hz}$), 7.44 (1 H, s), 7.74 (1 H, s), 9.34 (1 H, s)

実施例67

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [2 - メチル - 3 - (アミノスルホニル) アミノメチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル] メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

脱保護反応のトラップ剤としてN-メチルアニリン、精製にコスモシール40C18を用いた以外は、実施例1と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 128 mg および 3 - (アミノスルホニル) アミノメチル - 2 - メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 103 mg を用いて表題の化合物 4.0 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD} = 4.80 \text{ ppm}$) : 1.07 (3 H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 1.25 (3 H, d, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 2.48 (3 H, s), 3.02-3.08 (1 H, m), 3.46-3.49 (1 H, m), 4.18-4.25 (2 H, m), 4.51 (2 H, s), 5.22 (1 H, d, $J = 14.9 \text{ Hz}$),

5.70 (1 H, d, $J = 14.9$ Hz), 7.68 (1 H, s), 9.27 (1 H, s)

実施例 68

(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (2 - カルバモイルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリウム - 6 - イル) メチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

実施例 1 と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルエステル 107 mg および 2 - カルバモイルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 74 mg を用いて表題の化合物 7.4 mg を得た。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD} = 4.82$ ppm) : 1.05 (3 H, d), 1.21 (3 H, d), 3.02 (1 H, m), 3.43 (1 H, dd), 4.13-4.22 (2 H, m), 5.18 (1 H, d), 5.74 (1 H, d), 7.72 (1 H, s), 8.51 (1 H, s)

例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
1	CH ₃	H	CH ₂ OH	H	H
2	↑	H	H	H	H
3	↑	H	CONH ₂	H	H
4	↑	H	H	CH ₂ NHCHO	H
5	↑	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	H
6	↑	CH ₂ OH	CH ₃	H	H
7	↑	H	H	H	CH ₂ OH
8	↑	CH ₂ NHCHO	CH ₃	H	H
9	↑	H	H	H	CH ₃
10	↑	H	CH ₃	H	H
11	↑	H	CH ₂ CH ₂ OH	H	H
12	↑	H	CH ₂ CONH ₂	H	H
13	↑	H	CH ₂ CH ₂ OCONH ₂	H	H
14	↑	H	CH ₂ NHSO ₂ NH ₂	H	H
15	↑	H	CH ₂ NHCONH ₂	H	H
16	↑	CH ₂ NHSO ₂ NH ₂	CH ₃	H	H
17	↑	H	CH ₂ NHCHO	H	H
18	↑	H	CONHCH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H
19	↑	H	CH ₂ NHSO ₂ NH ₂	H	H
20	↑	H	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ NH ₂	H	H
21	↑	H	COOC ₂ H ₅	H	H
22	↑	H	CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	H	H
23	↑	H	CH ₂ NHSO ₂ N(CH ₃) ₂	H	H
24	↑	H	CONHCH ₂ CH ₂ OH	H	H
25	↑	H	Ph	H	H

NO	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
26	↑	CH ₂ OH	H	H	H
27	↑	CH ₂ NHSO ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H
28	↑	CH ₂ NHSO ₂ NH ₂	H	H	H
29	↑	CH ₂ OCOCH ₃	H	H	H
30	↑	H	H	CH ₂ NHSO ₂ NH ₂	H
31	↑	H	H	CH ₂ OH	H
32	↑	H	NH ₂	H	H
33	↑	H	CH ₂ ONHSO ₂ NH ₂	H	H
34	↑	H	CH ₂ N-SO ₂ NH ₂	H	H
35	↑	(CH ₂) ₃	CH ₃	H	H
36	↑	H	-CH-CH ₃ OH	H	H
37	↑	H	CH ₂ N-SO ₂ NHCH ₃ CH ₃	H	H
38	↑	H	CH ₂ NHSO ₂ NHCH ₃	H	H
39	↑	H	CHF ₂	H	H
40	↑	H	-CH-N-OH	H	H
41	↑	H	CHO	H	H
42	↑	H	NHCH ₃	H	H
43	↑	CH ₂ NHCHO	H	H	H
44	↑	H	CH ₂ N-CH ₂ CH-CH ₂ CH ₃	H	H
45	↑	H	H	H	CH ₂ NHSO ₂ NH ₂
46	↑	H	H	CH ₃ NHCHO Y	H
47	↑	H	H	SCH ₃	H
48	↑	CH ₂ OH	CH ₂ OH	H	H
49	↑	CH ₂ OH	H	CH ₂ OH	H
50	↑	H	CH ₂ COOH	H	H

実施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
51	↑	H	CH ₂ CONHOH	H	H
52	↑	H	CH ₂ NHSO ₂ NHCOOCH ₃	H	H
53	↑	H	CH ₂ N-CHO CH ₃	H	H
54	H	H	CH ₂ NHSO ₂ NH ₂	H	H
55	CH ₃	H	CH ₂ N-SO ₂ NH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	H
56	↑	H	CH ₂ NSO ₂ NH ₂ CH ₂ CH ₂ OSO ₂ NH ₂	H	H
57	↑	CONH ₂	CONH ₂	H	H
58	H	H	H	H	H
59	H	H	H	CH ₂ OH	H
60	CH ₃	H	NHCOOCH ₃	H	H
61	↑	H	COCH ₃	H	H
62	↑	H	CH ₂ OCH ₃	H	H
63	↑	CH ₃	CH ₂ OH OO CH ₂ NHCCNH ₂	H	H
64	↑	H	CH ₂ NHCCNH ₂	H	H
65	↑	CH ₃	CH ₂ NHCHO O CH ₂ NHCCH ₂ OH	H	H
66	↑	H	CH ₂ NHCCH ₂ OH	H	H
67	↑	CH ₃	CH ₂ NHSO ₂ NH ₂	H	H
68	↑	H	CONH ₂	H	H

製剤例注射用製剤

1 バイアル中、本発明による化合物1000mg（力価）を含有するように無菌的に分注する。

本発明による	250部（力価）
乳糖	60部（力価）
ステアリン酸マグネシウム	5部（力価）

直腸投与用ソフトカプセル

オリーブ油	160部
ポリオキシエチレン라우リルエーテル	10部
ヘキサメタリン酸ナトリウム	5部

これらかなる均一な基剤に本発明による化合物25部（力価）を加えて均一に混合し、250mg／カプセルとなるように直腸投与用ソフトカプセルに充填する。

抗菌力試験

本発明による化合物の抗菌活性を常法の倍数希釈法で測定された各種の細菌に対する最小発育阻止濃度により評価した。

その結果は、以下の表の通りであった。

試験菌株	実施例1 の化合物	実施例8 の化合物	実施例14 の化合物	実施例68 の化合物	化合物 A	化合物 B
<i>S. aureus</i> 209P JC-1	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
<i>S. aureus</i> M126*	6.25	6.25	3.13	6.25	50	25
<i>E. faecalis</i> W-73	6.25	3.13	3.13	6.25	12.5	1.56
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.20	0.20	0.10	0.20	0.39	0.10
<i>K. pneumoniae</i> PC1602	0.39	0.39	0.20	0.20	3.13	0.39
<i>E. coli</i> 255	0.20	0.20	0.10	0.20	0.39	0.20
<i>P. vulgaris</i> GN76	1.56	1.56	0.78	0.78	12.5	3.13
<i>C. freundii</i> GN346	0.20	0.20	0.10	0.10	0.39	0.20
<i>E. cloacae</i> GN7471	0.20	0.20	0.10	0.20	0.39	0.20
<i>S. marcescens</i> GN10857	0.78	0.78	0.39	0.39	1.56	0.39
<i>Ps. aeruginosa</i> M-0148	6.25	6.25	1.56	3.13	6.25	1.56
<i>Ps. aeruginosa</i> E-2	6.25	6.25	0.78	3.13	6.25	1.56

* メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

化合物A：(1S, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] -
2 - (ピリジニウム - 1 - イル) メチル - 1 - メチル - 1 - カルバ
ペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート

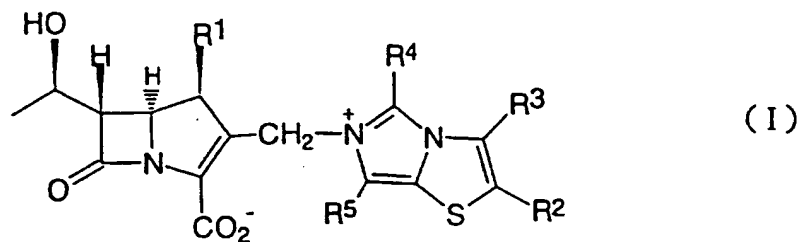
化合物B：イミペネム/シラスタチン

静脈内投与における急性毒性試験

マウス (ICR, オス) 一群3匹による試験において、実施例14は、
1500mg/kg投与の結果、全例生存した。

請求の範囲

1. 下記の式 (I) で表されるカルベペネム誘導体および製薬学的に許容されるその塩。



(式中、

R^1 は水素原子または低級アルキルを示し、

R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素原子、

ハロゲン原子、

水酸基、

ニトロ、

シアノ、

カルボキシル、

ホルミル、

低級アルキル、

低級シクロアルキル、

C_{2-4} アルケニル

C_{2-4} アルキニル、

低級アルキルオキシ、

低級アルキルチオ、
低級アルキルオキシカルボニル、
カルバモイル、
N-低級アルキルカルバモイル、
N-(アミノ低級アルキル)カルバモイル、
N-(ヒドロキシ低級アルキル)カルバモイル、
ヒドロキシアミノカルボニル、
低級アルキルカルボニル、
低級アルキルカルボニルオキシ、
アミノ、
N-低級アルキルアミノ、
N-低級アルキル-N-C₂₋₄アルケニルアミノ、
ホルミルアミノ、
ヒドロキシ低級アルキルカルボニルアミノ、
N-低級アルキル-N-ホルミルアミノ、
低級アルキルオキシカルボニルアミノ、
低級アルキルオキシアミノ、
ウレイド、
N-低級アルキルウレイド、
オギザモイル、
低級アルキルスルホニルアミノ、
(アミノスルホニル)アミノ

(ここで、二つあるアミノ基の水素原子は、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルオキシカルボニル、またはアミノスルホニルオキシ低級アルキルで置換されていてもよい)、

(アミノスルホニル) アミノオキシ、

ヒドロキシイミノ、または

アリールを表し、

ここで、上記低級アルキル、低級シクロアルキル、 C_{2-4} アルケニル、または C_{2-4} アルキニル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ、シアノ、カルボキシル、ホルミル、低級アルキルオキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルオキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、ヒドロキシアミノカルボニル、低級アルキルカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、アミノ、N-低級アルキルアミノ、N-低級アルキル-N- C_{2-4} アルケニルアミノ、ホルミルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、ヒドロキシ低級アルキルカルボニルアミノ、N-低級アルキル-N-ホルミルアミノ、低級アルキルオキシカルボニルアミノ、低級アルキルオキシアミノ、ウレイド、N-低級アルキルウレイド、オギザモイル、低級アルキルスルホニルアミノ、(アミノスルホニル) アミノ (ここで、二つあるアミノ基の水素原子は、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルキルオキシカルボニル、またはアミノスルホニルオキシ低級アルキルで置換されていてもよい)、グアニジノ、N-低級アルキルグアニジノ、イミノ、イミノ低級アルキルアミノ、ヒドロキシイミノ、低級アルキルオキシイミノ、カルバモイルオキシ、および低級アルキルカルバモイルオキシからなる群から選択される基で置換されていてもよく、

あるいは、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 のいずれか二つが一緒になって、O および N を 1 つずつ含んでなる 5 員環複素飽和環 (ここで、この環はオキソ (=O) で置換されていてもよい) を表すか、もしくは R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 のいずれか二つが一緒になって、 C_{3-6} アルキレンを表す (ここで、このアルキレン基の一つ以上のメチレン基は、-NH-、-O-、-S-、または -CO- で置換されていてもよい))。

2. R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 が水素原子である、請求項1に記載の化合物および製薬学的に許容されるその塩。

3. R^2 がヒドロキシメチルである、請求項1に記載の化合物および製薬学的に許容されるその塩。

4. R^2 がカルバモイルである、請求項1に記載の化合物及び製薬学的に許容されるその塩。

5. R^2 が(ホルミルアミノ)メチル、である請求項1に記載の化合物および製薬学的に許容されるその塩。

6. R^3 がカルバモイルである、請求項1に記載の化合物および製薬学的に許容されるその塩。

7. R^2 、 R^4 、および R^5 が水素原子である、請求項6に記載の化合物および製薬学的に許容されるその塩。

8. R^3 がヒドロキシメチルである、請求項1に記載の化合物および製薬学的に許容されるその塩。

9. R^2 、 R^4 、および R^5 が水素原子である、請求項8に記載の化合物および製薬学的に許容されるその塩。

10. R^3 が(アミノスルホニル)アミノメチルである、請求項1に記載の化合物および製薬学的に許容されるその塩。

11. R^2 、 R^4 、および R^5 が水素原子である、請求項10に記載の化合物および製薬学的に許容されるその塩。

12. R^4 がヒドロキシメチルである、請求項1に記載の化合物および製薬学的に許容されるその塩。

13. 請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物を、製薬学的に許容される担体とともに含んでなる、医薬組成物。

14. 抗菌剤として用いられる、請求項13記載の医薬組成物。

15. 請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物をヒトを含む動物に投与することを含んでなる、感染症の治療方法。

16. 抗菌剤の製造のための、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物の使用。

17. 抗菌剤としての、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/00573

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTERInt. C1⁶ C07D519/00, A61K31/425

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1⁶ C07D519/00, A61K31/425

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 62-61985, A (Sankyo Co., Ltd.), March 18, 1987 (18. 03. 87) (Family: none)	1 - 17
A	JP, 04-230290, A (Lederle Japan, Ltd.), August 19, 1992 (19. 08. 92) & US, 5241073, A & EP, 480100, A	1 - 17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

June 3, 1996 (03. 06. 96)

Date of mailing of the international search report

June 11, 1996 (11. 06. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl.⁸. C07D519/00, A61K31/425

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl.⁸. C07D519/00, A61K31/425

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP62-61985A (三共株式会社) 18. 3. 1987 (18. 03. 87 ファミリーなし)	1-17
A	JP04-230290A (日本レダリー株式会社) 19. 8. 1992 (19. 08. 92) & US5241073A & EP480100A	1-17

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
03. 06. 96

国際調査報告の発送日 11.06.96

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
鶴見 秀紀

4C 8415

電話番号 03-3581-1101 内線3454